

CLÉO OTAVIANO MESA JÚNIOR

**USO DO TSH RECOMBINANTE HUMANO NO TRATAMENTO
DO BÓCIO MULTINODULAR COM IODO 131**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Hans Graf

CURITIBA
2003



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna
= Mestrado e Doutorado =

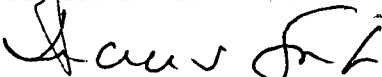
PARECER

PARECER CONJUNTO dos Professores **Dr. Rui Monteiro de Barros Maciel**, **Dra. Gisah Amaral de Carvalho** e **Dr. Hans Graf**, sobre a Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborado por **Cléo Otaviano Mesa Júnior**, intitulada: **"USO DO TSH RECOMBINANTE HUMANO NO TRATAMENTO DO BÓCIO MULTINODULAR COM IODO 131 "**. A Banca Examinadora considerou que **Cléo Otaviano Mesa Júnior**, apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe **Conceito "A"**, correspondente ao **Grau "10"**, sendo, pois, unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **MESTRE**, conferido pelo **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA - MESTRADO** e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 05 de setembro de 2.003.


Professor **Dr. Rui Monteiro de Barros Maciel**


Professora **Dra. Gisah Amaral de Carvalho**


Professor **Dr. Hans Graf**

Aos meus pais, pela minha formação e incentivo.

À minha esposa e meu filho, pela compreensão.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Hans Graf, chefe da Unidade de Tireóide do Serviço de Endocrinologia e Metabologia (SEMPR) da Universidade Federal do Paraná, pela orientação, exemplo, amizade e apoio em todos os momentos de minha vida profissional, e que despertou meu interesse científico, sem o qual a realização deste trabalho não teria sido possível.
- Ao Dr. Luiz Carlos Woellner, chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Diretor do CEDIMEN – Medicina Nuclear, pelo fornecimento do ^{131}I e interpretação das cintilografias de tireóide.
- À Dr.^a Cristina Ueda, médica nuclear do CEDIMEN, pela administração das doses terapêuticas de ^{131}I e administração do rh TSH.
- À Leoni Matzempacher, técnica nuclear do Cedimen, pela realização das cintilografias de tireóide e auxílio no atendimento aos pacientes.
- À Marilde Lermen, técnica nuclear do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio com os pacientes no Hospital de Clínicas.
- À Gislaine Custódio Piovezan e Paula Kroneis, bioquímicas responsáveis pelas dosagens hormonais e de anticorpos anti tireoidianos.
- Ao Dr. Admar Moraes de Souza, médico responsável pelo Serviço de Ecocardiografia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela realização do Doppler ecocardiografia bidimensional.
- Ao Dr. Guilberto Minguetti, proprietário do CETAC – Centro de Tomografia Computadorizada, por possibilitar a realização da tomografia helicoidal.
- Ao Dr. Carlos Alberto Goedert, médico radiologista do CETAC, pela realização das tomografias computadorizadas.
- À Márcia Olandoski, pela análise estatística.
- À Léia Rachel Castellar, pela formatação da tese.
- À Genzyme Transgenics Corporation, pelo apoio financeiro na execução do projeto.

SUMÁRIO

| | |
|--|-------------|
| LISTA DE TABELAS | v |
| LISTA DE GRÁFICOS | v |
| LISTA DE FIGURAS | v |
| LISTA DE ABREVIATURAS | vi |
| RESUMO..... | vii |
| ABSTRACT..... | viii |
| INTRODUÇÃO | 1 |
| 1 REVISÃO DE LITERATURA | 2 |
| 1.1 BÓCIO MULTINODULAR..... | 2 |
| 1.1.1 ETIOLOGIA..... | 2 |
| 1.1.2 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA..... | 3 |
| 1.1.3 DIAGNÓSTICO | 5 |
| 1.1.4 TRATAMENTO..... | 6 |
| 1.2 TSH RECOMBINANTE HUMANO..... | 11 |
| 2 OBJETIVOS | 16 |
| 3 PACIENTES E MÉTODO | 17 |
| 3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 18 |
| 4 RESULTADOS..... | 19 |
| 5 DISCUSSÃO | 31 |
| CONCLUSÕES | 36 |
| REFERÊNCIAS..... | 37 |
| ANEXO 1 - VALORES INDIVIDUAIS DE TSH (mU/L)..... | 42 |
| ANEXO 2 - VALORES INDIVIDUAIS DE T₄ LIVRE (ng/dl)..... | 43 |
| ANEXO 3 - VALORES INDIVIDUAIS DE T₄ (µg/dl) | 44 |
| ANEXO 4 - VALORES INDIVIDUAIS DE T₃ (ng/dl)..... | 45 |
| ANEXO 5 - VALORES INDIVIDUAIS DE Tg (ng/dl) | 46 |
| ANEXO 6 - VALORES INDIVIDUAIS DE AATG, ATPO e TRAb (UI/ml) | 47 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|---|--|----|
| 1 | DADOS GERAIS E SINTOMAS PÓS rhTSH REFERENTES AOS 18 PACIENTES..... | 20 |
| 2 | VALORES DE CAPTAÇÃO DE ^{131}I DE 24H PRÉ E PÓS ADMINISTRAÇÃO DE TSHRH.... | 21 |
| 3 | VALORES MÉDIOS DE TSH, T_4 LIVRE, T_4 , T_3 E TG BASAIS (DIA 1) E NOS DIAS 2, 3, 5, 10 E 30 PÓS TRATAMENTO | 24 |
| 4 | PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS PRÉ E PÓS ADMINISTRAÇÃO DE rhTSH..... | 30 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|----|---|----|
| 1 | CAPTAÇÃO DE ^{131}I PRÉ E PÓS rhTSH..... | 22 |
| 2 | CORRELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE TSH BASAL E A CAPTAÇÃO DE ^{131}I PRÉ TRATAMENTO..... | 22 |
| 3 | CORRELAÇÃO ENTRE A CAPTAÇÃO DE ^{131}I PÓS rhTSH E VALORES DE PICO DE TSH..... | 23 |
| 4 | NÍVEIS DE TSH BASAL E 24H, 48H, 96H, 10 DIAS E 1 MÊS PÓS rhTSH..... | 26 |
| 5 | NÍVEIS DE T_3 BASAL E 24H, 48H, 96H, 10 DIAS E 1 MÊS PÓS rhTSH..... | 26 |
| 6 | NÍVEIS DE T_4 BASAL E 24H, 48H, 96H, 10 DIAS E 1 MÊS PÓS rhTSH..... | 27 |
| 7 | NÍVEIS DE T_4 LIVRE BASAL E 24H, 48H, 96H, 10 DIAS E 1 MÊS PÓS rhTSH..... | 27 |
| 8 | NÍVEIS DE TG BASAL E 24H, 48H, 96H, 10 DIAS E 1 MÊS PÓS rhTSH..... | 28 |
| 9 | CORRELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE PICO DE TSH E DE T_3 | 28 |
| 10 | CORRELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE PICO DE TSH E T_4 | 29 |
| 11 | CORRELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE PICO DE TSH E DE T_4 LIVRE..... | 29 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|---|---|----|
| 1 | RECONSTITUIÇÃO MULTIPLANAR POR TAC HELICOIDAL DE BMN..... | 19 |
| 2 | CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE DE 24 HORAS PRÉ (CAPTAÇÃO DE ^{131}I – 7%) E PÓS (CAPTAÇÃO DE ^{131}I – 72%) rhTSH..... | 22 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------------------|--|
| AATG | - Anticorpo antitireoglobulina |
| AINH | - Anti inflamatório não hormonal |
| ATPO | - Anticorpo antitireoperoxidase |
| BMN | - Bócio multinodular |
| DNA | - Ácido desoxiribonucleico |
| EGF | - “Epidermal growth factor” |
| EP | - Encurtamento percentual |
| FDA | - “Food and drug administration” |
| FE | - Fração de ejeção |
| FRTL5 | - Fisher Rat Thyroid Cells |
| HC – UFPR | - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná |
| IGF1 | - “Insuline like growth factor 1” |
| IGF2 | - “Insuline like growth factor 2” |
| PAAF | - Punção aspirativa por agulha fina |
| PPL | - Propranolol |
| R captação | - Razão entre a captação pós e pré rhTSH |
| Relação E/A | - Relação entre a fração precoce e tardia da velocidade de fluxo transmitral |
| RhTSH | - TSH recombinante humano |
| RNA | - Ácido ribonucleico |
| T ₃ | - Triiodotironina |
| T ₄ | - Tiroxina |
| T ₄ livre | - Tiroxina livre |
| TAC | - Tomografia axial computadorizada |
| Tg | - Tireoglobulina |
| TGF | - “Transforming Growth factor” |
| TPZ | - Tapazol |
| TRIV | - Tempo de relaxamento isovolumétrico |
| TSH | - Hormônio tireo estimulante |
| US | - Ultrasonografia |
| VE | - Ventrículo esquerdo |
| ¹³¹ I | - Iodo 131 |

RESUMO

O uso do iodo ^{131}I no tratamento de pacientes com bócio multinodular (BMN) já está bem estabelecido, porém devido as baixas captações de ^{131}I destes bócios, geralmente são necessárias altas doses terapêuticas de iodo radioativo. Este estudo tem como objetivos verificar em pacientes com BMN, após uso de TSH recombinante humano (rhTSH – recombinant human TSH), o aumento na captação de ^{131}I , a elevação dos níveis de hormônios tireoidianos, o perfil dos anticorpos anti tireoidianos, bem como verificar as condições de segurança do procedimento. Foram avaliados 18 pacientes portadores de BMN, com captação relativamente baixa de ^{131}I , submetidos à tomografia axial computadorizada (TAC) de tireóide com medida de volume da glândula e punção aspirativa com agulha fina (PAAF) da tireóide. Foi administrado 0,1mg de rhTSH intramuscular nos dias “1” e “2”. No dia “3” foi feita nova cintilografia tireoideana e administrada dose terapêutica fixa de 30mCi. Foram coletadas amostras de sangue nos dias 1,2,3,5,10 e 30 para dosagens de TSH, T_3 , T_4 , T_4 livre e tireoglobulina (Tg) e no dia 1 e 30 para anticorpo antitireoperoxidase (ATPO), anticorpo antitireoglobulina (AATG) e anticorpo anti receptor do TSH (TRAb). Foi realizada Doppler ecocardiografia bidimensional com medidas de massa de ventrículo esquerdo (VE) assim como parâmetros de função sistólica (encurtamento percentual - EP e fração de ejeção - FE) e de função diastólica (tempo de relaxamento isovolumétrico - TRIV e relação entre a fração precoce e tardia da velocidade de fluxo transmitral - relação E/A) do VE pré e pós rhTSH. A captação de ^{131}I pré tratamento foi de $12\% \pm 6$ e pós rhTSH foi de $53\% \pm 11$ ($p < 0,01$). Observou-se um aumento dos níveis de TSH de $0,76 \pm 0,7$ mU/L para $18,9 \pm 5,3$ mU/L ($p < 0,01$), de T_4 livre de $1,26 \pm 0,2$ ng/dl para $3,16 \pm 1,1$ ng/dl ($p < 0,01$), de T_4 de $9,1 \pm 1,6$ µg/dl para $16,7 \pm 4,1$ µg/dl ($p < 0,01$), de T_3 de $113,9 \pm 35,0$ ng/dl para $332,2 \pm 123,0$ ng/dl ($p < 0,01$) e de Tg de $280,8 \pm 370,0$ ng/dl para $1838,5 \pm 1360,6$ ng/dl ($p < 0,01$) do dia “1” para o dia “3”, após o uso do rhTSH. Não houve alteração significativa nos níveis de ATPO, AATG e TRAb no decorrer do estudo. A prevalência de tireoidite actínica foi de 33%. A massa de VE e os parâmetros de função sistólica e diastólica não apresentaram diferença significativa nos dois momentos testados. Concluimos que o uso do rhTSH nestes pacientes aumenta adequadamente os níveis de TSH e os valores de captação de ^{131}I em pacientes com BMN com baixos valores de captação do radioisótopo, com conseqüente elevação dos níveis de hormônios tireoidianos. Não houve qualquer complicação cardiovascular decorrente do procedimento apesar da importante elevação hormonal. Observamos tireoidite actínica em 33% dos pacientes, que foi controlada com antiinflamatórios não hormonais (AINH). Portanto o uso do rhTSH é uma alternativa segura para melhorar a ação do ^{131}I no tratamento do BMN.

ABSTRACT

Radioactive iodine (^{131}I) use in multinodular goiter (MNG) treatment is well established. However, the frequent low ^{131}I uptake in MNG limits its use, compelling high ^{131}I doses for MNG treatment. Our goal is to evaluate the use of small, ambulatory ^{131}I doses in patients with MNG with the aid of recombinant human TSH (rhTSH), studying at short term the hormonal and antibody changes, ^{131}I uptake improvement and the cardiovascular safety by echocardiographic analysis. We evaluated 18 patients with MNG, with relatively low ^{131}I uptake values, diagnosed as colloid goiter at fine needle aspiration (FNA) and whose goiter volumes were measured by computer tomography (CT). Patients received two consecutive injections of 0,1mg of rhTSH at day "1" and "2". At day "3" a new ^{131}I uptake was performed followed by 30 mCi ^{131}I administration. Blood samples were taken at days 1,2,3,5,10 and 30 to measure TSH, T_3 , T_4 , free T_4 and thyroglobulin (Tg) and at the day 1 and 30 to measure antithyroid antibodies and Thyrotrophin Receptor Antibodies (TRAb). Bidimensional echocardiography was done before and after acute rhTSH administration analyzing left ventricular morphology and systo-diastolic function. After rhTSH administration the ^{131}I uptake raised from $12\% \pm 6$ to $53\% \pm 11$ ($p < 0,01$), free T_4 levels from $1,26 \pm 0,2$ to $3,16 \pm 1,1$ ng/dl ($p < 0,01$), T_3 levels from $113,9 \pm 35,0$ to $332,2 \pm 123,0$ ng/dl ($p < 0,01$), T_4 levels from $9,1 \pm 1,6$ to $16,7 \pm 4,1$ ug/dl ($p < 0,01$), TSH levels from $0,76 \pm 0,7$ to $18,9 \pm 5,3$ mU/L ($p < 0,01$), Tg levels from $280,8 \pm 370,0$ to $1838,5 \pm 1360,6$ ng/dl ($0 < 0,01$). There was no significant change in antithyroid antibodies as in TRAb levels after rhTSH. T_4 and free T_4 levels remained at still higher values at day 30, while TSH levels were suppressed at this moment. Seven patients (33%) presented symptoms of actinic thyroiditis solved with non hormonal anti-inflammatory drugs. None of our patients reported cardiovascular adverse effects and there were no change in echocardiographic parameters as left ventricular mass, isovolumetric relaxation time, percentual shortening and ejection fraction. In conclusion rhTSH adequately rose TSH and ^{131}I uptake levels in patients with MNG with low basal ^{131}I uptake, with consequent thyroid hormone elevations. All patients tolerated well the transient thyrotoxicosis, demonstrating that ambulatory therapeutic ^{131}I dosis after rhTSH is a safe approach in MNG patients.

INTRODUÇÃO

O uso do ^{131}I no tratamento de pacientes com BMN tem sido descrito em vários estudos nos últimos 15 anos, levando a uma redução volumétrica do bócio de 33,9% (BONNEMA et al., 1999) a 48% (WESCHE et al., 1995)) no primeiro ano de seguimento. Também são descritos melhora dos sintomas compressivos e da função respiratória nesta forma de tratamento (HUYSMANS et al., 1994). A dose de ^{131}I utilizada é variável e depende do volume glandular assim como da captação de radioiodo. Como a captação de radioiodo no BMN geralmente é baixa, doses elevadas de ^{131}I podem ser necessárias, obrigando a internação dos pacientes e uma maior exposição à radiação. A principal causa para a reduzida captação é o baixo nível sérico de TSH na maioria dos pacientes, decorrente de áreas de autonomia da glândula (HUYSMANS et al., 2000). Em áreas suficientes de iodo estes bócios têm captação mais baixas, demonstrando que a quantidade de iodo da dieta pode também interferir nesta variável (DUICK, BASKIN, 2003).

Recentemente o rhTSH se tornou disponível para uso diagnóstico em pacientes com câncer de tireóide (HAUGEN et al., 1999). O rhTSH também é efetivo no aumento da captação de radioiodo por remanescentes de tireóide pós tireoidectomia total, podendo servir como preparo para ablação destes (ROBBINS et al., 2001). Huysmans et al. demonstraram que uma única dose de 0,03 mg de rhTSH pode duplicar a captação de radioiodo em pacientes com BMN (HUYSMANS et al., 2000). Desta forma, o uso do rhTSH pode aumentar a captação de radioiodo em pacientes com BMN, permitindo o uso de doses terapêuticas menores de ^{131}I , dispensando a internação hospitalar.

Existem algumas considerações sobre o uso do rhTSH nestes indivíduos, como a elevação dos níveis dos hormônios tireoidianos, o efeito actínico do radioiodo bem como a possibilidade do aumento volumétrico que pode ocorrer pós rhTSH. Neste estudo, analisamos a resposta de pacientes com BMN tratados com doses ambulatoriais de ^{131}I com preparo prévio de rhTSH.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 BÓCIO MULTINODULAR

O BMN pode ser definido como um aumento nodular da glândula tireóide não resultante de doenças auto-imunes ou de processo inflamatório (HERMUS, HUYSMANS, 2000). O bócio é considerado endêmico quando sua prevalência é superior a 10% em crianças de 6 a 12 anos e esporádico quando inferior a isto (HERMUS, HUYSMANS, 2000). Sua prevalência na população é bastante variável, sendo maior em áreas com baixa ingestão de iodo. Em áreas iodo suficientes sua prevalência depende da metodologia usada para o seu diagnóstico, sendo de 5 e 7% por palpação (HENNEMAN, 2002), de 16 a 67% com ultrasonografia (US) e de 30 a 60% em estudos de necrópsia (TAN, GHARIB, 1997). Também depende da população estudada, já que é mais prevalente em mulheres idosas (HENNEMAN, 2002).

1.1.1 ETIOLOGIA

Tem sido demonstrada a origem policlonal das células tireoideanas, conferindo à glândula uma heterogenicidade mesmo em tecido tireoidiano normal. (HENNEMAN, 2002). Desta forma, existem diferenças entre as células foliculares em relação aos seus processos metabólicos como captação de iodo, produção de Tg, iodinação, endocitose e desiodação. A consequência disto é a variabilidade anatômica e funcional entre os folículos tireoidianos e mesmo entre células de um mesmo folículo. Outro aspecto importante na gênese do BMN é a capacidade de células novas adquirirem capacidades não presentes em suas células mães e estas poderem ser passadas subsequente às novas gerações. Um exemplo disto são as mutações no proto-oncogene RAS, relacionadas a ganho em crescimento celular, que podem alterar a resposta celular ao TSH e mutações ativadoras do

receptor de TSH presentes em adenomas tóxicos e áreas de autonomia de BMN associada a ganho de função (HENNEMAN, 2002).

Para a formação do BMN, além destas características próprias do tecido tireoidiano, existem fatores externos que podem exacerbar estas diferenças entre as células. A deficiência de iodo leva inicialmente a um aumento na secreção de TSH e também modula a resposta da célula folicular a este hormônio. Assim, mesmo pequenas elevações de TSH podem promover crescimento tireoidiano. Outras possíveis causas são a ingestão de substâncias bociogênicas, algumas drogas e defeitos herdados da síntese de T₄ (HENNEMAN, 2002).

O TSH é o fator de crescimento tireoidiano mais conhecido e importante na gênese do BMN. Como entretanto pode ocorrer crescimento tireoidiano mesmo em uso de T₄ para supressão do TSH, outros fatores de crescimento podem ser importantes. O IGF1 (*insulin-like growth factor-1*) pode exercer um papel importante, bem demonstrado em pacientes com bócio associado a acromegalia. O TGF (*transforming growth factor*) parece ter um papel inibitório no crescimento do bócio e uma diminuição de seus níveis pode estar relacionada ao desenvolvimento do mesmo (HERMUS, HUYSMANS, 2000). O IGF2 (*insulin-like growth factor-2*) pode ter uma ação sinérgica à do TSH. O EGF (*epidermal growth factor*) promove crescimento de tirócitos em cultura e tem expressão aumentada no BMN em estudos com imunohistoquímica. Existem outros fatores ainda pouco estudados que podem interferir no crescimento da tireóide como citocinas, prostaglandinas, peptídeo vasoativo intestinal e outros (HERMUS, HUYSMANS, 2000).

1.1.2 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A fase inicial da doença ocorre precocemente, principalmente em áreas carentes de iodo, com aumento difuso da glândula que corresponde a hiperplasia glandular, já existindo bastante diferença entre o tamanho dos folículos. Isto ocorre devido às diferenças entre a capacidade de síntese de Tg e endocitose da proteína

entre os folículos. Folículos maiores tem grande capacidade de síntese de Tg e baixa capacidade de endocitose (HERMUS, HUYSMANS, 2000). A formação nodular está intimamente relacionada a ação dos fatores de crescimento sobre um tecido heterogêneo com relação a função e crescimento. Por este motivo, estes nódulos podem variar de tamanho, de milímetros a vários centímetros de diâmetro, assim como na forma e arquitetura e também na captação de iodo. As áreas de hemorragia e degeneração cística geralmente ocorrem devido ao descompasso entre o crescimento de nódulos e a proliferação de vasos sanguíneos que, por serem frágeis, podem romper com facilidade formando áreas de hemorragias e posterior presença de calcificações (HERMUS, HUYSMANS, 2000). Existe, portanto, uma tendência natural a crescimento de bócio com o passar dos anos que pode chegar a um aumento de 20% em relação ao volume inicial em 18 meses de seguimento (BERGHOUT et al., 1990).

A evolução para áreas de autonomia e hipertireoidismo no BMN é um evento comum, podendo estar relacionado a mutações ativadoras do receptor de TSH em bócio de longa evolução. Pode ocorrer crescimento substernal do bócio, geralmente associado a sintomas mais importantes de caráter compressivo (BONNEMA et al., 2002).

O risco de carcinoma no BMN é variável, de 5% (SUGENOYA et al., 1992) a 10,5% (PELIZZO et al., 1990) em espécimes cirúrgicos, geralmente da variante papilífera e de tamanho pequeno (microcarcinomas). Estes tumores também podem ser encontrados em glândulas normais e na tireoidite de Hashimoto, existindo dúvidas sobre o potencial maligno destas lesões. Pelizzo et al. estudaram 277 pacientes operados por doença benigna de tireóide e encontraram uma prevalência de 10,5% de carcinoma papilífero em peças cirúrgicas (PELIZZO et al., 1990). Nenhum destes pacientes apresentou metástases para linfonodos ou a distância em um seguimento médio de 6 anos, corroborando a idéia de que estes tumores são pouco agressivos. Koh e Chang fizeram um estudo semelhante e encontraram uma prevalência de carcinoma papilífero em peças cirúrgicas de pacientes operados por

doença benigna de tireóide de 7,5% (KOH, CHANG, 1992). Um estudo sobre o risco de carcinoma em nódulos não palpáveis não mostrou diferenças entre os nódulos únicos (9,2%) e BMN (6,3%) (PAPINI et al., 2002). A chance de haver um carcinoma no BMN não é desprezível e deve ser analisada adequadamente através de biópsia de nódulos suspeitos e ou dominantes.

1.1.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da doença geralmente é feito através da palpação da tireóide, que se mostra aumentada de volume com a observação freqüente de um nódulo dominante ou de um aspecto bocelado. Em casos onde há predominância de tecido retroesternal ou mergulhante o diagnóstico pela palpação pode ser difícil. Dosagens de TSH e hormônios tireoidianos são importantes já que a redução do nível de TSH e hipertireoidismo subclínico são achados comuns. A avaliação de anticorpos anti tireoidianos também pode ser necessária para exclusão de doenças auto-imunes como tireoidite de Hashimoto e doença de Graves.

A cintilografia de tireóide com ^{131}I ou tecnécio 99 geralmente demonstra distribuição irregular do radioisótopo e níveis baixos de captação de 24 horas, principalmente decorrentes dos baixos níveis de TSH (NIEUWLAAT et al., 2001), podendo demonstrar também a extensão subesternal do bócio (HERMUS, HUYSMANS, 2000). Exames de imagem como US podem demonstrar a presença de vários nódulos e guiar a biópsia para nódulos dominantes e suspeitos de carcinoma (PAPINI et al., 2002). Exames como tomografia cervical, raio x de tórax e ressonância magnética podem ser importantes para medidas de volume da glândula assim como para avaliar a relação com estruturas vizinhas como a traquéia (HERMUS, HUYSMANS, 2000). A PAAF guiada por ultra-sonografia é fundamental para exclusão do câncer de tireóide e geralmente é feita em nódulos dominantes e ou suspeitos a ultra-sonografia.

1.1.4 TRATAMENTO

Quando o aumento de volume glandular não é importante, não existindo sintomas compressivos e o nível de TSH é normal pode-se optar por simples seguimento sem intervenção cirúrgica ou actínica.

Como o TSH é um potente estimulador do crescimento tireoidiano e desempenha um papel na gênese do BMN, o uso da levotiroxina com o objetivo de reduzir a concentração do TSH foi considerado como uma das opções terapêuticas, chamado de tratamento supressivo. Num estudo randomizado e controlado com placebo houve redução do volume do bócio de 25% em 58% dos pacientes, com retorno ao volume inicial após a suspensão do tratamento. No mesmo período houve um aumento de 20% do volume tireoidiano no grupo placebo (BERGHOUT et al., 1990). Em um estudo recente comparando o tratamento supressivo com o ^{131}I , houve redução de volume de 35% em 1 ano e 44% em 2 anos no grupo tratado com ^{131}I enquanto no grupo do tratamento supressivo a redução foi de 7% no primeiro ano e de 1% no segundo (WESCHE et al., 2001).

Além do resultado pouco expressivo do tratamento supressivo, devemos levar em conta que podemos provocar um hipertireoidismo com todas as consequência a longo prazo. Seu efeito no metabolismo ósseo gerando um aumento no *turnover* e maior risco de osteoporose é bem documentado (WESCHE et al., 2001; UZZAN et al., 1996) assim como seu risco para alteração cardiovascular, sobretudo de fibrilação atrial (WESCHE et al., 2001). O uso do tratamento supressivo também foi proposto para evitar a recidiva do BMN que pode ocorrer após o tratamento cirúrgico, porém seu resultado tem se mostrado insatisfatório (HEGEDÜS, NYGAARD, HANSEN, 1999). Por estes motivos este tipo de tratamento não tem sido recomendado devido a pouca efetividade e alto risco a longo prazo.

O tratamento cirúrgico tem sido proposto como tratamento de escolha por muitos grupos. A cirurgia de tireóide tem se tornado mais seletiva sendo indicada em bócios volumosos e freqüentemente criando desafios para o cirurgião. É efetiva e

promove alívio rápido dos sintomas compressivos e uma vantagem adicional é a possibilidade da análise histopatológica do tecido. O risco de complicações cirúrgicas depende da experiência do cirurgião e da extensão da cirurgia, sendo que ao redor de 1,5% das cirurgias de BMN apresentam complicações definitivas. Paralisia de cordas vocais por lesão do nervo laríngeo recorrente ocorre em 2% dos casos, podendo ser transitória, enquanto hipocalcemia por lesão de paratireóides ocorre de forma temporária em 0,5% e definitiva em 0,6% dos casos (AL-SULIMAN et al., 1997). Outro problema com relação à cirurgia é a possibilidade de recidiva do BMN que pode ocorrer a longo prazo. Em um seguimento de 9 anos pós tratamento cirúrgico para BMN a recidiva foi de 17,7% avaliada por US (BERGHOUT et al., 1989) e de 40 a 45% em 30 anos de seguimento em um outro estudo (RÖJDMARK, JÄRHULT, 1995). Neste último, foi feito uma análise retrospectiva de 279 pacientes operados, dos quais 112 estavam vivos 30 anos após a cirurgia e a recorrência foi verificada por palpação da tireóide. Atualmente se preconiza a tireoidectomia total para evitar as recidivas.

O radioiodo tem sido utilizado no manejo de doenças de tireóide nos últimos 50 anos. O radioisótopo de escolha é o ^{131}I devido a sua meia vida de 8 dias, permitindo sua captação e subsequente organificação pela célula tireoideana. Emite radiação β com comprimento de onda médio de 0,5 a 2 mm, adequada para a destruição das células. A baixa captação de partículas γ facilita a imagem e cálculo da captação de ^{131}I pela glândula. O efeito do iodo 131 nas células foliculares é de necrose incluindo dano ao DNA (NYGAARD et al., 1996). O cálculo da dose de iodo 131 utilizada no tratamento do BMN em geral é feito a partir da captação de iodo 131 sendo ao redor de 100 a 150 μci por grama de tecido tireoidiano corrigido para 100% de captação de 24 horas. Portanto quanto maior o volume da glândula e mais baixa a captação de iodo 131, maior a dose a ser utilizada.

Os primeiros estudos do uso do iodo 131 para tratamento do BMN foram publicados na Alemanha e reportavam resultados com redução volumétrica de 65% a 99% dos BMN, mas utilizavam métodos como palpação, circunferência cervical ou

cintilografia planar para analisar o volume tireoidiano, considerados atualmente de pouca acurácia (HUYSMANS et al., 1997; KAY et al., 1988). Avaliações de volume glandular mais precisas como US, tomografia computadorizada cervical e ressonância magnética demonstram resultados diferentes. Wesche et al. estudando 10 pacientes com US obtiveram redução de 48% em 1 ano e de 59% em 2 anos de seguimento pós iodo ^{131}I (WESCHE et al., 1995). Hegedus et al. analisaram 25 pacientes com BMN de volume médio de 73 ml observando redução de aproximadamente 41% em 1 ano de seguimento sendo que dois pacientes precisaram de uma segunda dose de iodo ^{131}I (HEGEDÜS et al., 1988). Nygaard, Faber e Hegedüs estudaram 69 pacientes com BMN e obtiveram redução de 34% em 1 ano e 55% em 2 anos (NYGAARD, FABER, HEGEDÜS, 1994).

Tratamento de BMN volumosos e compressivos com ^{131}I foram analisados em 2 outros estudos (HUYSMANS et al., 1994; BONNEMA et al., 1999). Huysmans et al. estudaram 19 pacientes com bócios maiores que 100 ml e sintomas compressivos nos quais foi administrada doses de 37 a 150 mci observando redução volumétrica de 40% em 1 ano bem como melhora de sintomas compressivos com aumento do calibre da traquéia verificado por RNM (HUYSMANS et al., 1994). Bonnema et al. estudaram 23 pacientes com bócios maiores que 150ml, obtendo redução de 33,9% em 1 ano de seguimento sem haver diferença de resultados em bócios cervicais e subesternais (BONNEMA et al., 2002).

Le Moli et al. analisaram critérios determinantes da resposta ao tratamento com ^{131}I em 50 pacientes com BMN e verificaram uma redução volumétrica média de 50%, sendo que 14% não responderam ao tratamento (redução inferior a 13% em relação ao volume basal) e 8% apresentaram recorrência do bócio em um seguimento médio de 41 meses (LE MOLI et al., 1999). Os pacientes não responsivos e com recidiva apresentavam bócios mais volumosos e receberam doses menores de ^{131}I , mostrando uma correlação positiva entre a redução volumétrica e a dose de ^{131}I . Zelmanovitz F, Zelmanovitz T e Zelmanovitz W estudaram o efeito de doses ambulatoriais de ^{131}I (dose máxima de 30 mci) no

tratamento de 13 pacientes com BMN e observaram uma redução de 24,5% em relação ao volume inicial em um período médio de 14 meses de seguimento. Quatro pacientes precisaram de uma segunda ou terceira dose de ^{131}I (ZELMANOVITZ F., ZELMANOVITZ T., ZELMANOVITZ W., 2000).

Os efeitos colaterais do radioiodo podem ser classificados em agudos e tardios. A tireoidite actínica é uma complicação bem conhecida deste tipo de tratamento sendo caracterizada por dor cervical, elevação dos níveis de hormônios tireoidianos e sintomas de tireotoxicose. Ela ocorre devido a ação do radioiodo na destruição celular, reação inflamatória e liberação dos hormônios na circulação. Geralmente é leve e transitória tendo início 1 semana após a dose de ^{131}I e o tratamento inclui AINH ou raramente corticoesteroides. É uma complicação rara ocorrendo em até 4% dos pacientes (WESCHE et al., 2001). Uma outra preocupação é o aumento agudo do volume tireoidiano que poderia ocorrer devido a reação inflamatória do radioiodo com possíveis sintomas compressivos, mas isto não tem sido relatado (HUYSMANS et al., 1997; NYGAARD, FABER, HEGEDÜS, 1994; BONNEMA et al., 1999; HUYSMANS et al., 1994). Nygard, Faber e Hegedüs analisaram 20 pacientes com BMN pós tratamento com radioiodo durante os primeiros 35 dias com ultrasonografia e demonstraram que ocorreu um aumento máximo do volume tireoidiano de apenas 4% no sétimo dia pós dose (NYGAARD, FABER, HEGEDÜS, 1994).

O principal efeito tardio do radioiodo é o desenvolvimento de hipotireoidismo, que é um evento esperado, já que ocorre destruição do tecido tireoidiano pelo ^{131}I . Sua prevalência é variada nos vários estudos principalmente devido aos diferentes períodos de seguimento pós dose. Nygaard et al. identificaram hipotireoidismo em 22% com 2 anos de seguimento (NYGAARD et al., 1993), dados semelhantes a Bonnema et al. (BONNEMA et al., 1999). Wesche et al. tiveram uma prevalência de 40% em 1 ano de seguimento em 10 pacientes estudados (WESCHE et al., 1995) enquanto Le Moli et al. observaram uma prevalência de hipotireoidismo de 48% em pacientes com BMN tratados com ^{131}I em 2 anos de seguimento e uma

correlação entre este achado e bócios menores e anticorpos antiperoxidase positivos antes do tratamento (LE MOLI et al., 1999).

Outra alteração possível é o hipertireoidismo de origem auto-imune com aparecimento do TRAb e aumento da captação de radioiodo de 24 horas. A causa disto é provavelmente a exposição de antígenos tireoidianos pelo efeito actínico. Nygaard et al. avaliaram 149 pacientes com BMN tóxico submetidos a ^{131}I e observaram esta complicação em 11% dos casos bem como uma associação entre este achado e a presença de ATPO antes da dose terapêutica (NYGAARD et al., 1999).

O risco de câncer relacionado ao tratamento do BMN com ^{131}I é uma questão importante devido as altas doses de radioiodo geralmente utilizadas. Uma das principais avaliações realizadas a longo prazo para verificar o efeito do ^{131}I sobre o aparecimento de neoplasias foi o *Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow Up Study* realizado entre 1946 e 1964 com 35609 pacientes com hipertireoidismo tratados de formas diferentes e com seguimento médio de 8,2 anos. Este estudo não evidenciou aumento da mortalidade total relacionada a câncer ou de leucemia em pacientes tratados com ^{131}I em relação aos outros grupos. Ron et al. analisando retrospectivamente este grupo de pacientes observaram que o ^{131}I não foi associado a um aumento de mortes por câncer total ou qualquer câncer específico exceto o de tireóide (*standartized mortality ratio* – SMR - 3,94) (RON et al., 1998). Este estudo tem limitações porque analisa como critério mortes por câncer através de relato e com frequência não há descrição do tipo histológico, podendo-se perder informações sobre pacientes com neoplasia de sobrevida longa como os portadores de câncer de tireóide.

Hall et al. estudando 10552 pacientes tratados com ^{131}I verificaram aumento do risco para câncer de estômago, esôfago e pulmão porém não foram analisados outros fatores de risco para estes tipos de neoplasia (HALL et al., 1992). O risco de câncer no tratamento com ^{131}I pode estar relacionado com a absorção da radiação pela tireóide e tecidos adjacentes. Pele, esôfago e laringe podem sofrer absorção de partículas gama. Doses absorvidas na tireóide são semelhantes entre

pacientes com doença de Graves e BMN, porém no último a absorção é maior nos tecidos adjacentes. O risco de neoplasia de tecidos adjacentes à tireóide relacionado a tratamento com ^{131}I para BMN com volume superior a 100g foi calculado por Huysmanns et al. (1996). Estes autores utilizaram a dosimetria por termoluminescência na pele, glândula submandibular e parótida e o cálculo do risco foi baseado nos requisitos de radioproteção e segurança do serviço de medicina nuclear. Encontraram um risco geral de 1,6% e de 0,5% para pacientes com mais de 65 anos. Este risco é calculado e não há estimativa real em pacientes com grandes bólios submetidos a altas doses de ^{131}I .

1.2 TSH RECOMBINANTE HUMANO

Como já foi referido, o TSH é um potente estimulador das células tireoideanas em relação ao crescimento e à função hormonal. Estudos iniciais com TSH bovino demonstraram que sua administração em humanos aumenta a concentração de T_3 , T_4 e Tg séricos (UNGER et al., 1980), porém seu uso ficou limitado devido a efeitos colaterais como náuseas, vômitos, urticária e até reações anafiláticas (RAMIREZ et al., 1997). O uso do TSH humano de cadáver também foi estudado, demonstrando ser um potente estimulador da função tireoideana (LAW et al., 1986), porém foi abandonado devido ao risco da doença de Jacob Creutzfeld (BOWN et al., 1985).

Recentemente foi desenvolvido o rhTSH e está disponível para uso no seguimento de pacientes com câncer de tireóide. Seu potencial em estimular a captação de ^{131}I por remanescentes tireoidianos pós cirurgia ou metástases de carcinoma diferenciado de tireóide mesmo em pacientes em uso de levotiroxina é bem documentado, não sendo necessária a parada da reposição hormonal por 4 a 6 semanas para que ocorra elevação do TSH endógeno, evitando os efeitos adversos do hipotireoidismo. A elevação do TSH estimula o co-transportador Na/I (NIS), aumentando a captação de radioiodo das células que tenham o aparato enzimático

para isto (HAUGEN et al., 1999). Estudos tem demonstrado eficácia semelhante para detecção de persistência de doença ou restos tireoidianos entre o rhTSH e a suspensão da levotiroxina, para pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide, tanto em pesquisa de corpo inteiro (HAUGEN et al., 1999) quanto em dosagem de tireoglobulina isolada (PACINI et al., 2001).

Seu uso também tem sido testado no auxílio ao ^{131}I para ablação de remanescentes tireoidianos pós tireoidectomia para câncer de tireóide, porém neste caso ainda sem liberação pelo FDA (ROBBINS et al., 2001). As dúvidas com relação a este procedimento existem porque a parada da levotiroxina promove elevação de TSH por um período mais longo (3 a 4 semanas) e portanto um estímulo potencialmente maior que o do rhTSH com duração de 3 a 4 dias.

O uso do rhTSH em pacientes sem doença tireoideana foi o primeiro passo para possíveis indicações do rhTSH em pacientes com tecido tireoidiano em quantidades maiores como na doença benigna de tireóide. Isto foi investigado por Ramirez et al. que analisaram a repercussão na função tireoideana após a administração de 0,1 mg de rhTSH (11% da dose usada em câncer de tireóide) em 6 indivíduos sem doença tireoideana e observaram elevação significativa do TSH, T_3 , T_4 e Tg. A elevação do T_4 foi a um máximo de 54% em relação ao basal e de T_3 de 89% em relação ao basal com duração de até 4 dias (RAMIREZ et al., 1997). Torres et al., do mesmo grupo, fizeram um estudo semelhante usando doses de 0,3 mg e 0,9 mg de rhTSH em indivíduos sem doença tireoideana e observaram resultados quantitativamente similares, entre estas duas dosagens e a testada no estudo anterior (0,1 mg), com relação a elevação de hormônios tireoidianos e tireoglobulina exceto com relação ao T_4 que teve uma resposta maior nos grupos de 0,3 mg e 0,9 mg de rhTSH. Observaram ainda um aumento da captação de ^{131}I no grupo que utilizou 0,9 mg de rhTSH de 2 vezes em relação a captação basal (TORRES et al., 2001).

Recentemente Huysmans et al. demonstraram que uma única dose de 0,03 mg de rhTSH intramuscular pode dobrar a captação de radioiodo em pacientes com BMN atóxico, apontando um possível uso desta substância como auxílio no

tratamento do BMN com ^{131}I , já que estes bócios geralmente apresentam baixa captação de radioiodo na cintilografia (HUYSMANS et al., 2000). Este mesmo grupo demonstrou ainda mudanças regionais na distribuição do radioiodo na cintilografia de tireóide destes pacientes, após o uso do rhTSH, com captação também nas áreas anteriormente pouco captantes (NIEUWLAAT et al., 2001). Isto foi justificado pelos baixos níveis de TSH destes pacientes com áreas autônomas que captavam bem o ^{131}I enquanto áreas pouco captantes não o faziam por pouco estímulo do TSH.

Lawrence et al. demonstraram que 0,9 mg de rhTSH pode aumentar a captação de ^{123}I de 24 horas em pacientes sem doença tireoideana, com captação baixa de ^{123}I devido a tratamento com iodeto de sódio, e que esta ação ocorreu até 32 horas após a administração do rhTSH (LAWRENCE et al., 2001). Este efeito prolongado pode ser explicado por maior expressão da proteína NIS.

Silva et al. estudaram 18 pacientes com BMN de grande tamanho (80 – 550 gr) tratados com doses de ^{131}I de 30 a 150 mci (SILVA et al., 2001). Os pacientes foram randomizados em 2 grupos, 8 pacientes receberam apenas o radioiodo e 10 pacientes o radioiodo com preparo prévio de 0,45 mg de rhTSH 24h antes. Verificaram que os pacientes que utilizaram rhTSH apresentaram um aumento considerável da captação de radioiodo de 24h e elevações significativas de T_3 e T_4 livre. Houve ainda uma maior prevalência de hipotireoidismo neste grupo (63% vs 38%) e uma maior redução volumétrica (68% vs 38%) após 1 ano de seguimento. Duick e Baskin analisaram o uso do rhTSH para aumentar a captação de ^{131}I no tratamento de pacientes com BMN. Estudaram 2 grupos de pacientes: em 6 pacientes usaram 0,3 mg de rhTSH seguido de 30 mci de ^{131}I 72 horas depois e em 10 pacientes usaram 0,9 mg seguido de 30 mci de ^{131}I 24 horas após e observaram uma redução volumétrica de 30% a 40% em 3 a 7 meses de seguimento, medida por cintilografia planar, e controle do hipertireoidismo em todos os pacientes que apresentavam supressão de TSH antes do tratamento nos 2 grupos (DUICK, BASKIN, 2003). Estes autores avaliaram o aumento da captação de radioiodo de 4 horas

apenas no grupo que recebeu 0,3 mg de rhTSH 72 horas antes da dose de ^{131}I , demonstrando um aumento de 4 vezes na captação em relação a basal.

A segurança destas novas indicações é uma questão importante já que ocorrem elevações de níveis hormonais nestes pacientes. Biondi et al. estudaram a segurança do ponto de vista cardiovascular do uso do rhTSH em pacientes que foram submetidos a tireoidectomia total por câncer de tireóide (BIONDI et al., 2003), já que existem relatos de expressão do receptor do TSH em miócitos cardíacos em humanos e o TSH poderia ter algum efeito cardiovascular *per se* (DRVOTA et al., 1995). Neste estudo, não se evidenciou alteração cardiovascular usando como testes a ecocardiografia bidimensional e o holter de 24 horas pré e pós administração de 2 ampolas de 0,9 mg de rhTSH em dias consecutivos, lembrando que estes pacientes tiveram elevação dos níveis de TSH e não de T_3 e T_4 séricos.

Biondi et al. demonstraram que o hipertireoidismo subclínico com duração superior a 6 meses pode aumentar a prevalência de batimentos pré atriais, bem como a massa de ventrículo esquerdo, sobretudo em septo e parede posterior (BIONDI et al., 2000). Foi observado ainda aumento da função sistólica, medida através do EP e da FE, e diminuição da função diastólica, verificada por aumento do TRIV e diminuição da relação E/A). Efeitos de curto prazo do excesso de hormônio tireoidiano a nível cardiovascular estão relacionados a aumento do consumo de oxigênio, da contratilidade cardíaca e do volume circulante levando a um aumento da função sistólica e débito cardíaco (OSMAN, GAMMAGE, FRANKLYN, 2002). Pacientes idosos e com baixa reserva cardíaca podem ter dificuldade em aumentar o trabalho cardíaco, podendo desenvolver diminuição da função cardíaca e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

O uso de β -bloqueadores pode diminuir alguns efeitos deletérios deste excesso hormonal como demonstraram Fazio et al., particularmente diminuição da hipertrofia miocárdica e melhora da função diastólica com diminuição do TRIV e aumento da relação E/A (FAZIO et al., 1995). As anormalidades cardiovasculares decorrentes do hipertireoidismo subclínico podem ser revertidas com o retorno ao eutireoidismo como demonstraram Sgarbi et al. (2003). Estes autores analisaram

10 pacientes com hipertireoidismo subclínico submetidos a Doppler ecocardiografia bidimensional, holter de 24 horas e análise clínica (índice de Wayne) antes e 6 meses após tratamento com droga antitireoideana e observaram melhora de todos os parâmetros testados.

2 OBJETIVOS

Em função da importância de analisar os efeitos do tratamento de pacientes com BMN através de ^{131}I auxiliado pelo rhTSH tivemos como objetivos deste estudo:

- 1- Verificar o incremento na captação de ^{131}I de 24 horas pela tireóide que ocorre após a administração do rhTSH.
- 2- Analisar as alterações agudas dos níveis de TSH, Tg, hormônios tireoidianos e anticorpos anti tireoidianos e TRAb após administração do rhTSH.
- 3- Analisar os potenciais efeitos colaterais pós administração do rhTSH.

3 PACIENTES E MÉTODO

Foram avaliados 18 pacientes no período de setembro de 2002 a maio de 2003, portadores de BMN sem tratamento cirúrgico ou radioactínico prévio, com contra-indicações para cirurgia ou que a recusassem (tabela 1). Sete pacientes apresentavam previamente TSH suprimido e estavam em uso de tapazol (TPZ) em doses de 5 a 10 mg, tendo parado este medicamento 2 semanas antes da dose de ^{131}I , estando em uso de propranolol (PPL) em doses de 80 a 120 mg. Todos os pacientes foram submetidos a PAAF de nódulos dominantes e ou suspeitos a ultrasonografia, cujo diagnóstico citológico foi de bócio colóide.

A idade média dos indivíduos foi de 68 anos (variação de 45 a 77 anos). A medida do volume de tireóide foi feita através de TAC helicoidal com cortes axiais de 2,5 mm de espessura com posterior reconstrução multiplanar e tridimensional. Os pacientes realizaram cintilografia com ^{131}I e captação de 2 e 24 horas de 1 a 3 meses antes do rhTSH com aparelho Pho/Dot modelo 1775 e γ câmara com cristal de iodeto de sódio e detector com padrão retilíneo. Foi orientada dieta pobre em iodo por 15 dias antes da dose terapêutica.

Uma ampola de 0,9 mg de rhTSH (Thyrogen®, Genzyme Transgenics Corp., Cambridge MA) foi diluída para 9 ml de água destilada e 0,1 mg de rhTSH foi aplicado via intramuscular em 2 dias consecutivos (dia “1” e “2”) e outra dose de ^{131}I de 50 μCi foi administrada no segundo dia, com cintilografia e captação de 24 horas no dia 3. Neste dia foi administrada uma dose terapêutica fixa de 30 mCi de ^{131}I . Amostras de sangue foram colhidas nos dias 1 (basal), 2, 3, 5, 10 e 30 para análise de TSH (quimioluminescência com sensibilidade de 0,002 mU/L, valores de referência 0,4-4,0 mU/L), triiodotironina (T_3 , quimioluminescência com sensibilidade de 35 ng/ml e valores de referência de 70 – 170 ng/ml), tiroxina (T_4 , quimioluminescência com sensibilidade de 0,4 $\mu\text{g/ml}$ e valores de referência de 4,2 – 12,5 $\mu\text{g/ml}$), tiroxina livre (T_4 livre, quimioluminescência com sensibilidade de 0,15 ng/ml e valores de referência de 0,8 – 1,9 ng/ml), tireoglobulina (ensaio imunofluorimétrico com

sensibilidade de 0,01 ng/ml). As amostras para dosagens do AATG (quimioluminescência, sensibilidade de 10UI/ml e positivo quando > 40 UI/ml), ATPO (quimioluminescência, sensibilidade de 7,0UI/ml e positivo quando > 35 UI/ml) e TRAb (ensaio radioreceptor com valores de referência > 10 μ /L), foram colhidas nos dias 1 e 30. Como o limite de sensibilidade do TSH é de 0,02 mUI/L, este valor foi considerado nos pacientes que apresentavam níveis de TSH abaixo disto.

Os pacientes foram submetidos a avaliação cardiovascular com Doppler ecocardiografia bidimensional completa e análise dos parâmetros relacionados a função sistólica (EP e FE) e de função diastólica (TRIV e relação E/A) bem como avaliação da massa de VE. A relação E/A foi aferida em 17 pacientes, já que uma paciente tinha fibrilação atrial, o que impede esta medida. Esta análise foi feita antes do procedimento e no dia 3. Foram também questionados a respeito de sinais e sintomas de tireotoxicose e dor em região cervical. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HC-UFPR.

3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis do estudo foram expressas por médias e desvios padrões. Para a comparação de dois momentos diferentes da avaliação, adotou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon. Quando da comparação de grupos diferentes em um mesmo momento, adotou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para avaliar a associação entre variáveis, adotou-se o coeficiente de correlação de Spearman. Em todos os testes, foi considerado o nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

Nenhum paciente apresentou efeitos colaterais graves, sendo o tratamento bem tolerado. Sete pacientes apresentaram alguns sinais ou sintomas de tireotoxicose como palpitação, aumento da frequência cardíaca, ansiedade e astenia, que iniciaram de 5 a 10 dias após início do tratamento. Nestes pacientes foi iniciado PPL, em doses de 80 a 120 mg, com melhora do quadro. Três pacientes (17%) referiram desconforto cervical e tosse seca de início 24 a 48 horas após a dose de ^{131}I e que persistiu até 10 dias com melhora espontânea. Três pacientes (17%) relataram sensação de aumento de volume cervical de início 24 horas após a segunda dose de rhTSH sem sintomas respiratórios ou compressivos. Seis pacientes (33%) apresentaram quadro de tireoidite actínica, de início pelo menos 1 semana após a dose de ^{131}I , caracterizada por dor cervical de moderada intensidade (tabela 1). Três destes pacientes já estavam em uso de PPL sendo que apenas um dos restantes apresentou quadro de tireotoxicose tratado com PPL. Houve resolução do quadro com o uso de AINH. Não houve diferença significativa entre o grupo que apresentou tireoidite actínica e os demais pacientes com relação aos seguintes parâmetros: volume glandular em ml ($93,3 \pm 54,2$ vs $107,4 \pm 50,5$, $p=0,6165$), relação entre a captação pós e pré rhTSH ($4,1 \pm 3,3$ vs $4,8 \pm 6,4$, $p=0,3845$) e níveis de T_3 , T_4 livre e T_4 nos dias 10 ($p=0,3845$, $p=0,5532$, $p=0,1505$, respectivamente) e 30 ($p=0,6820$, $p=0,6165$, $p=0,3355$, respectivamente). O valor de pico de TSH em mU/L, diferiu entre os 2 grupos porém com valores maiores para o grupo que não teve tireoidite actínica ($20,7 \pm 5,3$ vs $15,3 \pm 3,2$, $p=0,0415$).

O volume tireoidiano médio foi de $116 \pm 37\text{ml}$. A reconstituição multiplanar por TAC helicoidal de uma paciente está demonstrada na figura 1.

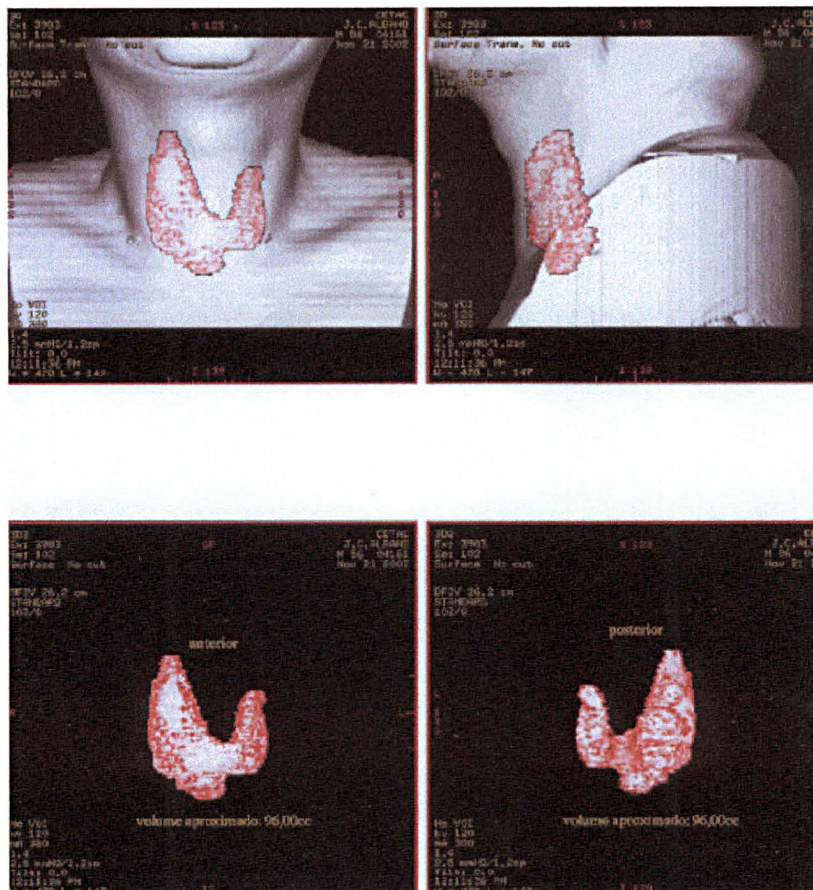
TABELA 1 - DADOS GERAIS E SINTOMAS PÓS rTSH REFERENTES AOS 18 PACIENTES

| PACIENTE | IDADE | SEXO | TAC ML | TIREOIDITE ACTÍNICA | TIREOTO XICOSE | TOSSE | ↑ VOLUME CERVICAL | TPZ | PPL | CAPT PRÉ 24H (%) | CAPT PÓS 24H (%) |
|----------|-------|-------|--------|------------------------|-------------------|-------|----------------------|-----|-----|------------------------|------------------------|
| 1 | 69 | fem. | 90 | Não | Sim | Não | Não | Não | Não | 15 | 49 |
| 2 | 71 | fem. | 81 | Sim | Sim | Não | Não | Sim | Sim | 10 | 53 |
| 3 | 58 | fem. | 104 | Sim | Não | Não | Não | Sim | Sim | 2 | 41 |
| 4 | 64 | fem. | 83 | Não | Não | Não | Não | Sim | Sim | 11 | 59 |
| 5 | 55 | masc. | 96 | Não | Sim | Não | Não | Não | Não | 4 | 57 |
| 6 | 65 | masc. | 188 | Sim | Não | Não | Sim | Não | Não | 16 | 39 |
| 7 | 45 | fem. | 51 | Sim | Não | Não | Não | Sim | Sim | 24 | 36 |
| 8 | 50 | fem. | 113 | Sim | Não | Não | Não | Não | Não | 15 | 44 |
| 9 | 67 | masc. | 142 | Não | Sim | Não | Sim | Não | Não | 10 | 45 |
| 10 | 66 | fem. | 188 | Não | Sim | Não | Sim | Não | Não | 18 | 50 |
| 11 | 56 | fem. | 50 | Sim | Sim | Sim | Não | Não | Não | 15 | 57 |
| 12 | 77 | fem. | 90 | Não | Não | Não | Não | Sim | Sim | 12 | 65 |
| 13 | 69 | fem. | 77 | Não | Não | Não | Não | Não | Não | 7 | 72 |
| 14 | 64 | fem. | 48 | Não | Não | Sim | Não | Sim | Sim | 21 | 53 |
| 15 | 73 | fem. | 210 | Não | Não | Sim | Não | Sim | Sim | 2 | 73 |
| 16 | 65 | fem. | 54 | Não | Não | Não | Não | Não | Não | 10 | 68 |
| 17 | 56 | fem. | 130 | Não | Sim | Não | Não | Não | Não | 20 | 52 |
| 18 | 48 | fem. | 54 | Não | Não | Não | Não | Não | Não | 10 | 49 |

NOTA: PPL - uso de propranolol de início antes do tratamento.

TPZ- uso de tapazol até 15 dias antes do início do protocolo.

FIGURA 1 - RECONSTITUIÇÃO MULTIPLANAR POR TAC HELICOIDAL DE BMN



A administração de 0,1 mg de rhTSH em 2 dias consecutivos elevou a captação de ^{131}I em 24 horas de $12\% \pm 6$ para $53\% \pm 11\%$ ($p=0,001$) (tabela 2). Os valores individuais de captação pré e pós rhTSH estão demonstrados no gráfico 1. A captação de ^{131}I pré tratamento teve uma correlação inversa com os valores de TSH basal (coeficiente de correlação $-0,5357$, $p=0,0219$, gráfico 2) possivelmente porque pacientes com TSH mais baixos podem refletir a existência de áreas de autonomia no bócio que captam mais radioiodo.

A razão entre a captação de 24 horas pós e pré rhTSH (R captação) indica quantas vezes o rhTSH aumentou a captação de ^{131}I de 24 horas e foi de $7,4 \pm 8,4$ e mediana de 4,6 (valor mínimo de 1,5 e máximo de 36,2) e não teve correlação com os valores de TSH basal (coeficiente de correlação de 0,3890, $p = 0,1106$), porém houve uma correlação inversa entre o R captação e a captação de 24 horas pré rhTSH (coeficiente de correlação $-0,9437$, $p<0,0001$) com pacientes com menores níveis de captação basal apresentando os maiores aumentos de captação com o estímulo do rhTSH.

Houve também uma correlação positiva entre a captação de ^{131}I pós rhTSH com os valores de pico de TSH (coeficiente de correlação de 0,614, $p=0,0067$, gráfico 3), de T_3 (coeficiente de correlação de 0,6051, $p=0,0078$) e de T_4 livre (coeficiente de correlação de 0,5186, $p=0,0275$), não se correlacionando com os valores de pico de T_4 (coeficiente de correlação de 0,3998, $p=0,1119$) e de T_g (coeficiente de correlação de 0,1286, $p=0,6479$). Houve ainda uma mudança no padrão da cintilografia pré e pós rhTSH, áreas anteriormente frias tornaram-se quentes à cintilografia, demonstrando uma imagem na cintilografia pós rhTSH semelhante a de um bócio difuso tóxico (figura 2).

TABELA 2 - VALORES DE CAPTAÇÃO DE ^{131}I DE 24H PRÉ E PÓS ADMINISTRAÇÃO DE TSHRH

| | MÉDIA | MEDIANA | MÍNIMO | MÁXIMO | DESVIO PADRÃO |
|--------------|-------|---------|--------|--------|---------------|
| Capt 24h pré | 12% | 11% | 2% | 24% | 6 |
| Capt 24h pós | 53% | 52% | 36% | 73% | 11 |
| R captação | 7,4 | 4,6 | 1,5 | 36,2 | 8,4 |

NOTA: R Captação – Razão entre a captação de 24 horas pós e pré rhTSH.

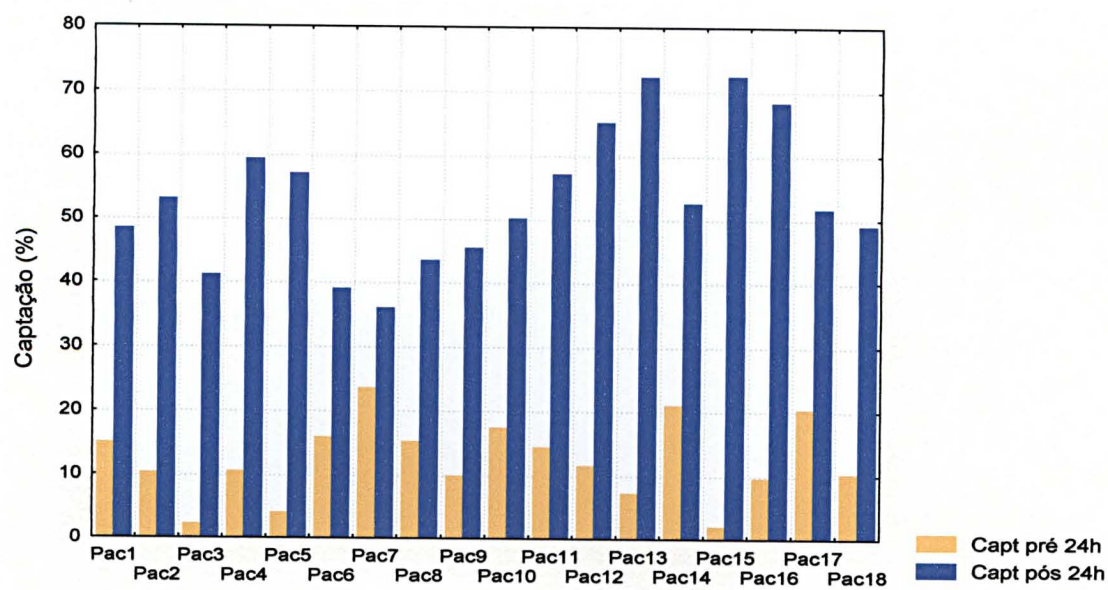
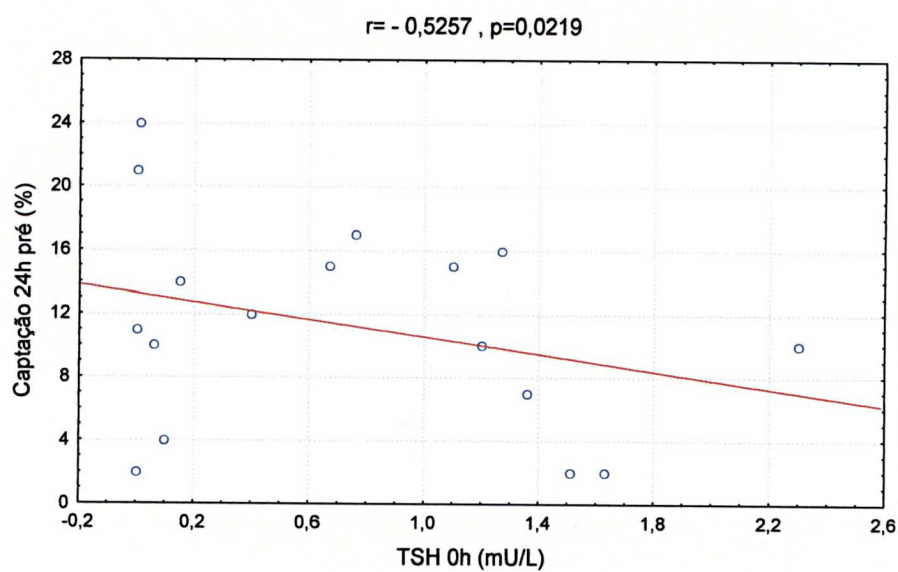
GRÁFICO 1 - CAPTAÇÃO DE ^{131}I PRÉ E PÓS rhTSHGRÁFICO 2 - CORRELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE TSH BASAL E A CAPTAÇÃO DE ^{131}I PRÉ TRATAMENTO

GRÁFICO 3 - CORRELAÇÃO ENTRE A CAPTAÇÃO DE ^{131}I PÓS RHTSH E VALORES DE PICO DE TSH

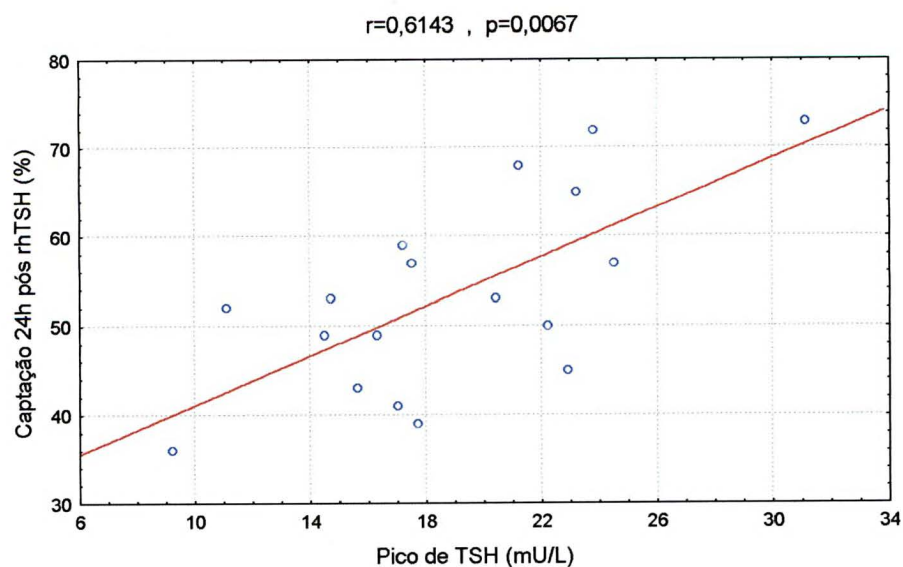
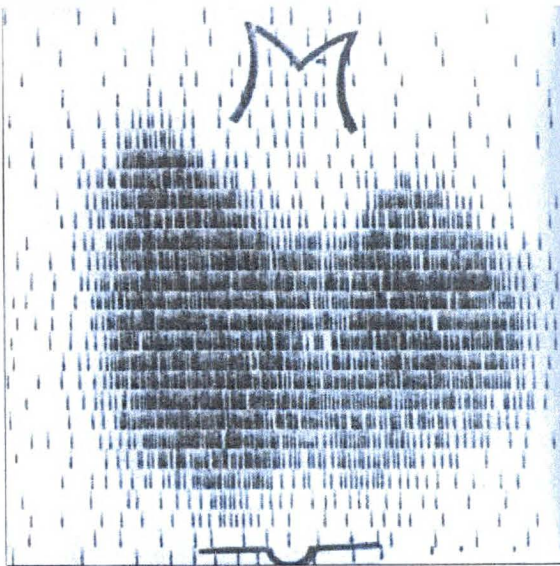


FIGURA 2 - CINTILOGRAFIA DE TIREÓIDE DE 24 HORAS PRÉ (CAPTAÇÃO DE ^{131}I – 7%) E PÓS (CAPTAÇÃO DE ^{131}I – 72%) rhTSH

Cintilografia pré rh TSH



Cintilografia pós rhTSH



Os valores médios de TSH, T_3 , T_4 , T_4L e Tg (média \pm DP) estão dispostos na tabela 3. Os níveis de TSH se elevaram de $0,76 \pm 0,7$ mU/L para um pico de $18,9 \pm 5,3$ mU/L no dia 3 ($p < 0,01$), sofreram uma queda rápida para valores normais no dia 5, passando a valores subnormais no dia 10 e persistindo assim até dia 30 (gráfico 4).

Os níveis de T_3 elevaram-se de $113,9 \pm 35,0$ ng/dl para um pico de $332,2 \pm 123,0$ ng/dl no dia 3 ($p < 0,01$) mantendo níveis acima dos basais até o dia 10, com normalização aos 30 dias (Gráfico 5). Os níveis de T_4 aumentaram de um basal de $9,1 \pm 1,6$ μ g/dl para $16,7 \pm 4,1$ μ g/dl ($p < 0,01$) no dia 3 com manutenção de valores acima dos basais até o dia 30 (gráfico 6). O T_4 livre teve um comportamento semelhante, com valores basais de $1,3 \pm 0,2$ ng/dl chegando até $3,2 \pm 1,1$ ng/dl ($p < 0,01$) no dia 3 e persistindo ainda elevados até o dia 30 (gráficos 7).

Os níveis basais de Tg eram de $280,9 \pm 370,0$ ng/dl se elevando para $1838,5 \pm 1360,6$ no dia 5, 48 horas após a dose de 131I ($p < 0,01$), permanecem elevados no dia 10 e no dia 30 (gráfico 8). O paciente número 9 apresentou elevação de anticorpos anti tireoglobulina durante o estudo o que interferiu em suas dosagens de tireoglobulina sérica dificultando a análise estatística, seus valores foram considerados nas médias de Tg. Houve uma correlação positiva entre os valores de pico do TSH com os valores de pico de T_3 (coeficiente de correlação 0,6037, $p = 0,0080$ gráfico 9), de T_4 (coeficiente de correlação 0,5408, $p = 0,0250$ gráfico 10) e T_4 livre (coeficiente de correlação 0,4966, $p = 0,0360$ gráfico 11). Não houve correlação entre os valores de pico de TSH e de pico de Tg (coeficiente de correlação de 0,3714, $p = 0,1728$).

TABELA 3 - VALORES MÉDIOS DE TSH, T_4 LIVRE, T_4 , T_3 E TG BASAIS (DIA 1) E NOS DIAS 2, 3, 5, 10 E 30 PÓS TRATAMENTO

| | TSH | T_4 LIVRE | T_4 | T_3 | TG |
|--------|----------------|----------------|----------------|-------------------|---------------------|
| Dia 1 | $0,76 \pm 0,7$ | $1,26 \pm 0,2$ | $9,1 \pm 1,6$ | $113,9 \pm 35,0$ | $280,9 \pm 370,0$ |
| Dia 2 | $15,4 \pm 4,7$ | $2,01 \pm 0,4$ | $12,7 \pm 2,5$ | $205,54 \pm 56,1$ | $363,1 \pm 359,8$ |
| Dia 3 | $18,9 \pm 5,3$ | $3,16 \pm 1,1$ | $16,7 \pm 4,1$ | $332,2 \pm 123,0$ | $907,6 \pm 767,0$ |
| Dia 5 | $2,38 \pm 2,1$ | $3,12 \pm 1,3$ | $16,2 \pm 4,0$ | $248,1 \pm 125,3$ | $1838,5 \pm 1360,7$ |
| Dia 10 | $0,28 \pm 0,9$ | $2,49 \pm 1,0$ | $14,0 \pm 3,7$ | $161,0 \pm 56,6$ | $799,2 \pm 758,7$ |
| Dia 30 | $0,12 \pm 0,4$ | $1,88 \pm 0,6$ | $14,2 \pm 4,7$ | $150,0 \pm 41,6$ | $459,0 \pm 381,6$ |

GRÁFICO 4 - NÍVEIS DE TSH BASAL E 24H, 48H, 96H, 10 DIAS E 1 MÊS PÓS rhTSH

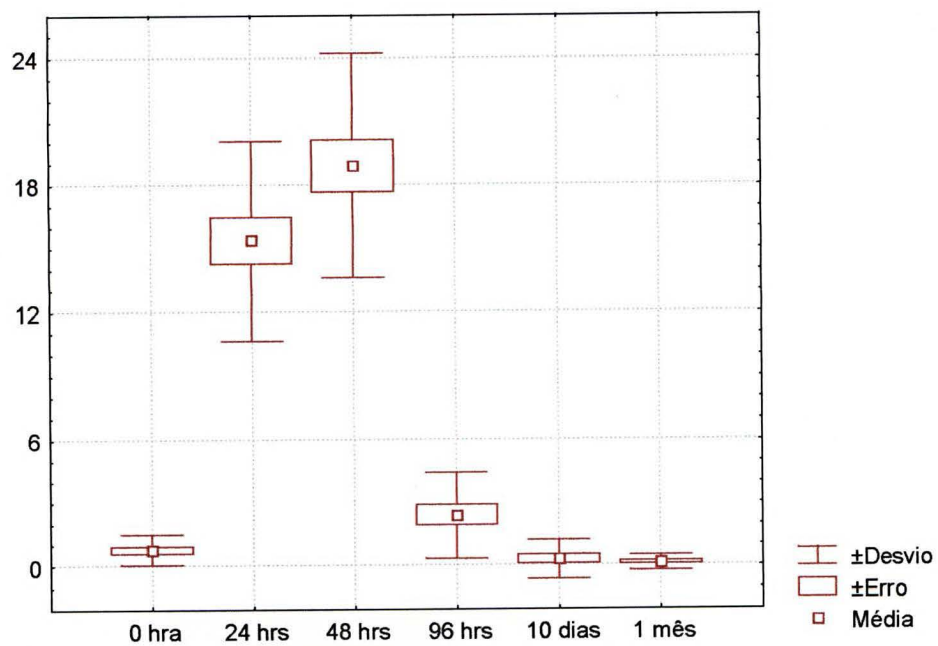
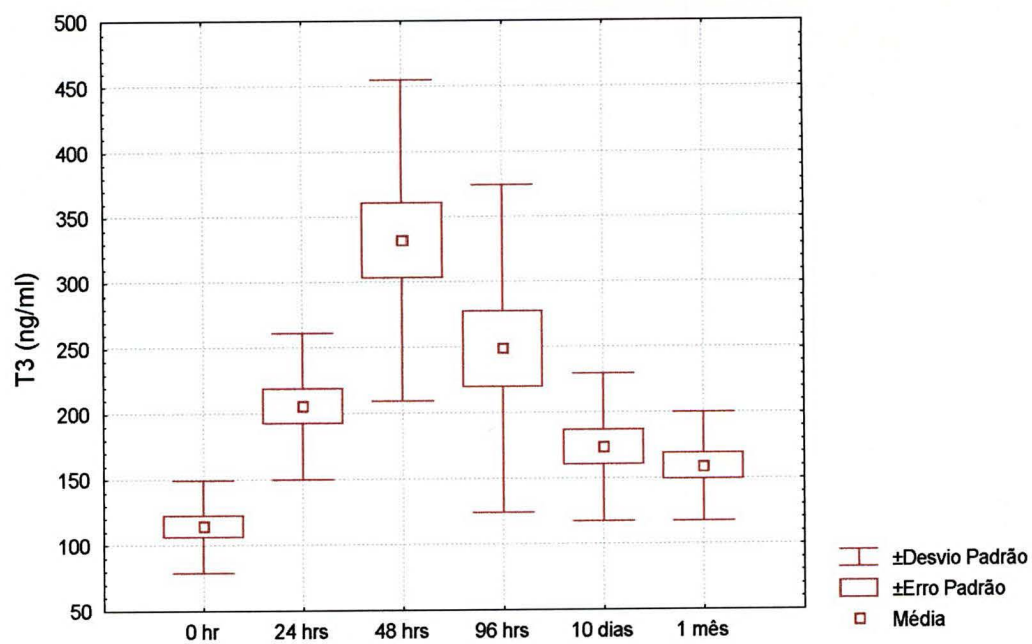
GRÁFICO 5 - NÍVEIS DE T₃ BASAL E 24H, 48H, 96H, 10 DIAS E 1 MÊS PÓS rhTSH

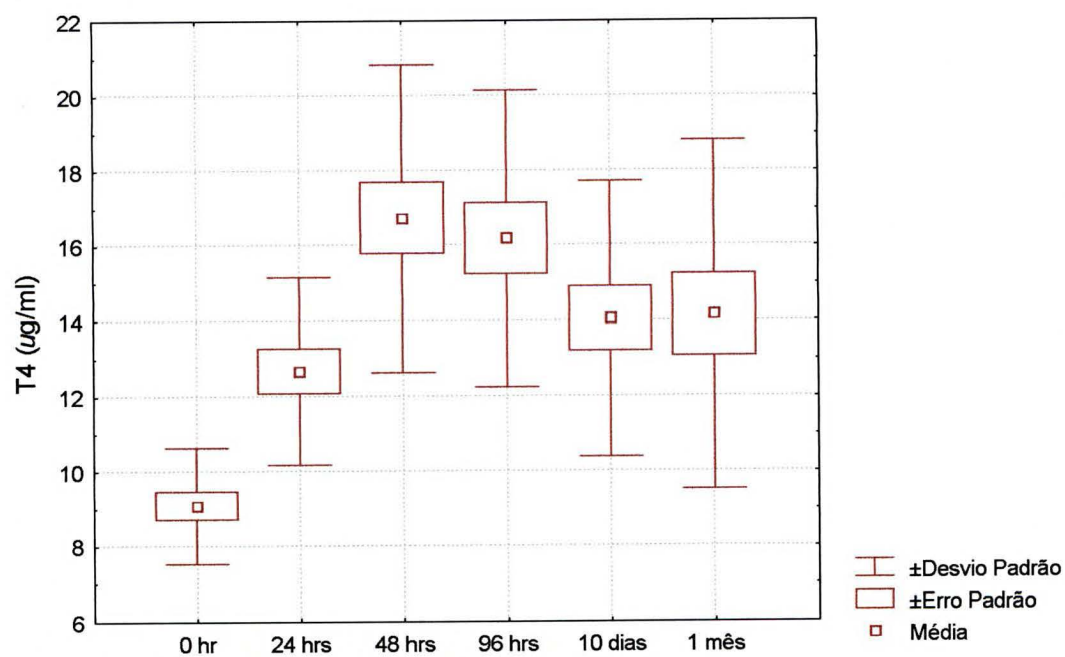
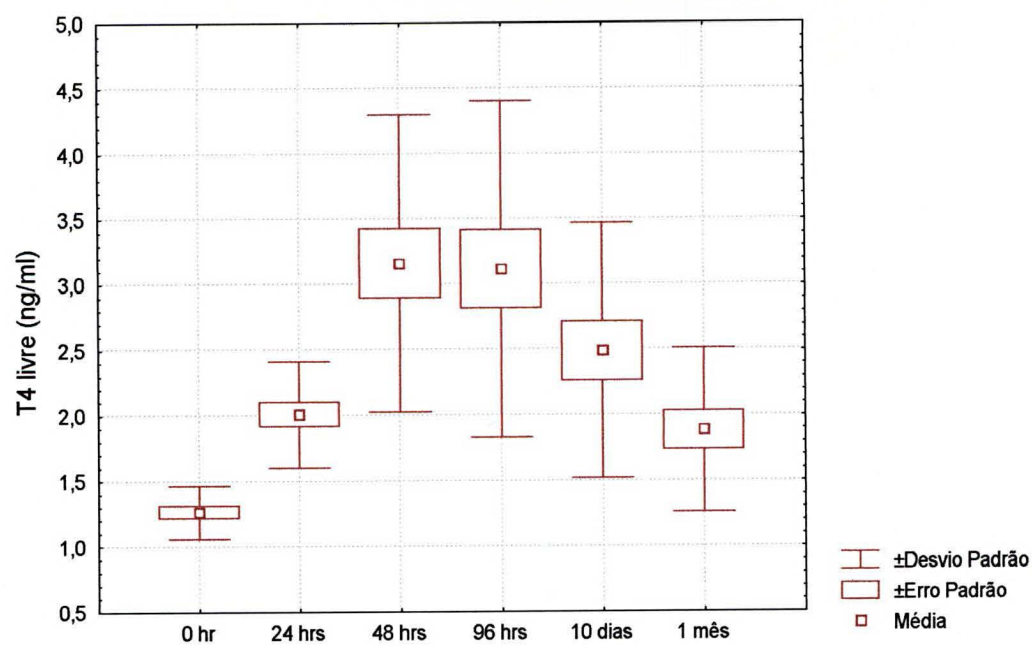
GRÁFICO 6 - NÍVEIS DE T_4 BASAL E 24H, 48H, 96H, 10 DIAS E 1 MÊS PÓS rhTSHGRÁFICO 7 - NÍVEIS DE T_4 LIVRE BASAL E 24H, 48H, 96H, 10 DIAS E 1 MÊS PÓS rhTSH

GRÁFICO 8 - NÍVEIS DE TG BASAL E 24H, 48H, 96H, 10 DIAS E 1 MÊS PÓS rhTSH

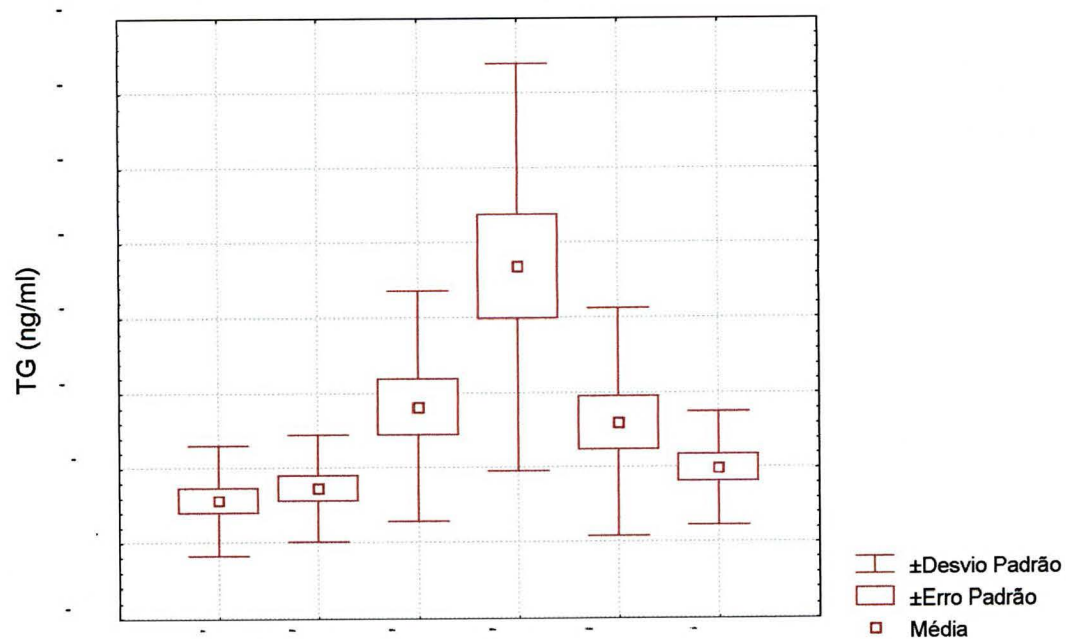
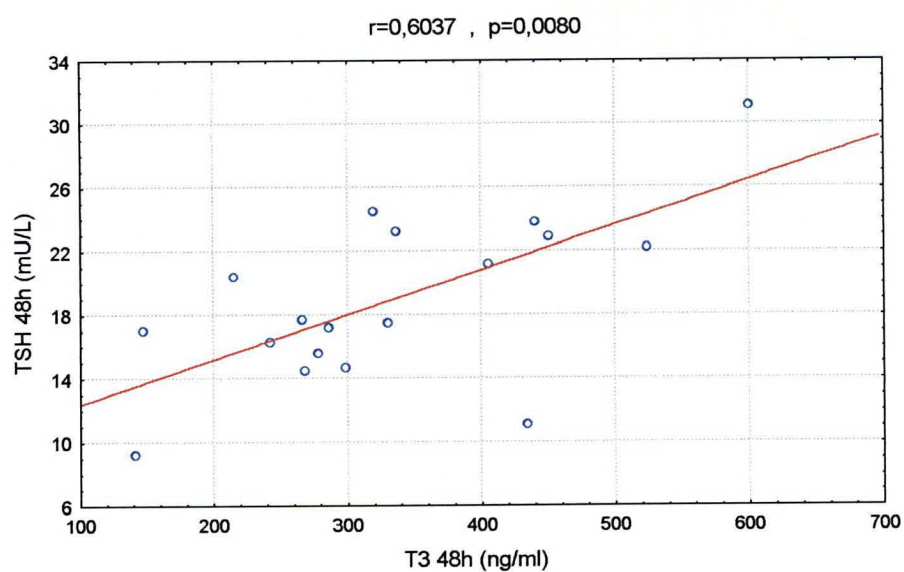
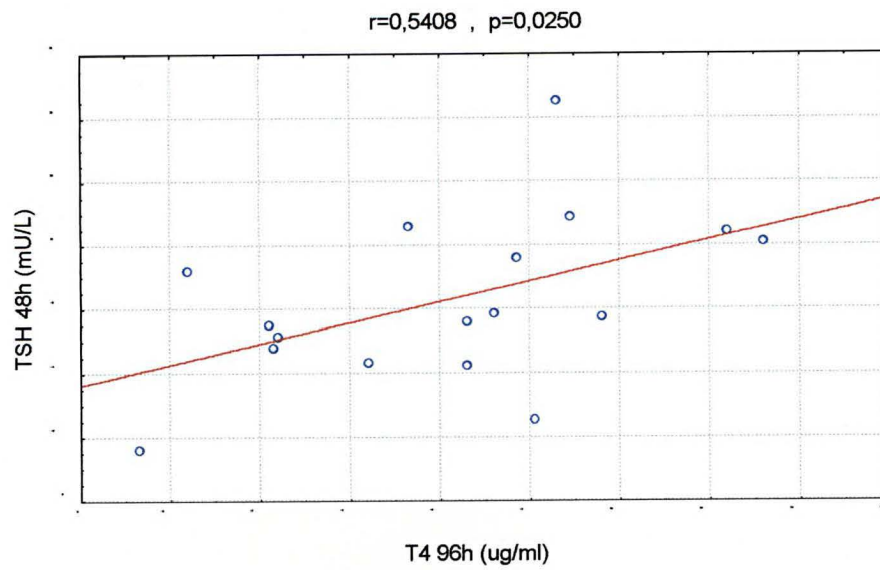
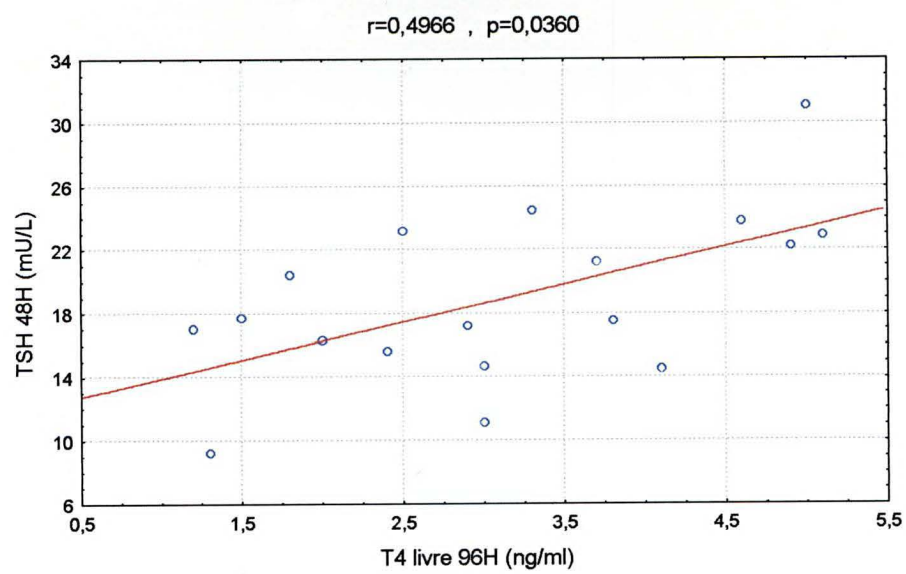
GRÁFICO 9 - CORRELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE PICO DE TSH E DE T_3 

GRÁFICO 10 - CORRELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE PICO DE TSH E T_4 GRÁFICO 11 - CORRELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE PICO DE TSH E DE T_4 LIVRE

Seis pacientes apresentavam níveis de TSH abaixo de 0,1 mU/L antes do procedimento. Este grupo apresentava níveis de T_3 ($143,2 \pm 43,9$ ng/dl vs $99,3 \pm 17,7$ ng/d) e T_4 ($10,4 \pm 1,69$ µg/dl vs $8,5 \pm 1,16$ µg/dl) basais significativamente maiores que os demais pacientes. Entretanto, após estímulo com rhTSH não houve diferença significativa entre os 2 grupos, em nenhum tempo estudado, com relação ao TSH e hormônios tireoidianos.

Os títulos de anticorpos AATG eram positivos em 3 pacientes (17%) antes do tratamento e um deles apresentou aumento significativo de seus níveis de 263 UI/ml para 1389 UI/ml após 30 dias. Nenhum dos demais pacientes apresentou níveis positivos de AATG 1 mês após tratamento. Seis pacientes (33%) tinham níveis basais positivos de ATPO. Um deles teve um aumento significativo de seus níveis, de 119 UI/ml para 550 UI/ml e 5 pacientes com níveis basais negativos, tornaram-se positivos 1 mês após tratamentos, porém com baixa titulação (de 56 UI/ml a 72 UI/ml). Nenhum paciente apresentou níveis positivos de TRAb.

O Doppler ecocardiograma não mostrou diferença significativa na massa de VE assim como na função sistó-diastólica comparando os parâmetros pré e pós rhTSH e dose de ^{131}I apesar da elevação hormonal ocorrida. Nota-se que o pico de elevação hormonal se deu no dia 3, quando foi realizado o exame de controle. Os parâmetros ecocardiográficos de massa de VE, relação onda E/A, TRIV, encurtamento percentual e fração de ejeção estão dispostos na tabela 4. Não houve diferença significativa entre os pacientes que usaram β -bloqueador e os que não usaram com relação a todos os parâmetros testados.

TABELA 4 - PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS PRÉ E PÓS ADMINISTRAÇÃO DE rhTSH

| VARIÁVEL | BASAL | | | 96 DIAS | | | VALOR DE p |
|----------------|-------|-------|---------------|---------|-------|---------------|------------|
| | N.º | Média | Desvio padrão | N.º | Média | Desvio padrão | |
| Septo | 18 | 11,4 | 1,50 | 18 | 11,4 | 2,12 | 0,8886 |
| Parede post VE | 18 | 10,8 | 1,47 | 18 | 11,1 | 1,89 | 0,3980 |
| EP | 18 | 0,42 | 0,08 | 18 | 0,43 | 0,06 | 0,8129 |
| FE | 18 | 0,73 | 0,09 | 18 | 0,73 | 0,08 | 0,8107 |
| Massa VE | 18 | 107,3 | 19,4 | 17 | 108,2 | 26,1 | 0,9176 |
| Relação e/a | 17 | 1,10 | 0,36 | 16 | 1,05 | 0,42 | 0,4228 |
| TRIV | 18 | 91,1 | 16,3 | 18 | 91,7 | 19,5 | 0,9306 |

5 DISCUSSÃO

O rhTSH tem sido usado com segurança há vários anos no seguimento de pacientes com câncer de tireóide tanto para dosagens de Tg (PACINI et al., 2001) quanto para pesquisas de corpo inteiro com ^{131}I (HAUGEN et al., 1999), também tem se demonstrado eficaz em aumentar a captação de ^{131}I para ablação de restos tireoidianos após tireoidectomia total por câncer de tireóide (ROBBINS et al., 2001). Também demonstrou ter efeito similar em pacientes sem doença tireoideana submetidos a tratamento com iodeto de sódio, neste caso aumentando a captação de ^{123}I na cintilografia de tireóide (LAWRENCE et al., 2001).

O primeiro estudo que demonstrou ser possível a utilização do rhTSH em pacientes com BMN, com o objetivo de aumentar a captação de radioiodo, foi realizado por Huysmans et al. (2000). Estes autores demonstraram ser possível dobrar a captação de radioiodo com uma dose de 0,03 mg de rhTSH administrada 24 horas antes da dose de radioiodo. Porém em pacientes com captações de ^{131}I muito baixas, dobra-las pode não ser suficiente para atingir uma dose eficaz de ^{131}I em tecido tireoidiano.

Outro estudo semelhante, em pacientes com BMN, demonstrou um aumento na captação de ^{131}I de 4 horas de 4 vezes em relação ao valor basal utilizando 0,3 mg de rhTSH 72 horas antes da dose de ^{131}I (DUICK, BASKIN, 2003). No presente estudo, 2 aplicações de 0,1 mg de rhTSH em dias consecutivos aumentou em 7,4 vezes, em média, a captação de ^{131}I na cintilografia de tireóide de pacientes com BMN sugerindo que o estímulo de 2 doses de 0,1 mg de rhTSH em dias consecutivos é mais potente que 1 dose de 0,3 mg com relação ao incremento na captação de ^{131}I . A correlação existente entre a captação de 24 horas pós rhTSH e o pico de TSH confirma o forte estímulo do TSH na captação de radioiodo das células foliculares.

Como já foi demonstrado, o intervalo entre a administração de rhTSH e a dose de ^{131}I é muito importante para efetividade do tratamento, Huysmans et al. propuseram um intervalo de 24 horas (HUYSMANS et al., 2000) e Duick e Baskin de

72 horas (DUICK, BASKIN, 2003). Isto se deve a ação do TSH sobre a proteína NIS. Foi demonstrado, utilizando células FRTL-5 (Fisher Rat Thyroid Cells), que o pico de produção de RNA mensageiro da proteína NIS pós estímulo com TSH ocorre em 24 horas e que níveis máximos de expressão da proteína NIS ocorreram em 72 horas. Além disto, a captação de ^{125}I destas células após incubação iniciou em 12 horas e teve níveis máximos em 72 horas, correlacionando com a expressão da NIS (KOGAI et al., 1997). Em nosso estudo, a dose de ^{131}I para cintilografia de tireóide foi administrada 24 horas após a primeira aplicação de rhTSH, com uma influência acentuada da primeira dose de rhTSH sobre a captação de radioiodo e provavelmente efeito adicional da segunda dose de rhTSH nesta variável. A dose terapêutica de ^{131}I foi administrada 24 horas após a segunda dose de rhTSH sendo sua eficácia influenciada pelas duas doses de rhTSH. Talvez uma única dose de 0,1 mg de rhTSH seja suficiente para elevar satisfatoriamente a captação de ^{131}I em pacientes com BMN, bem com a eficácia da dose terapêutica de ^{131}I .

Houve ainda uma mudança no padrão cintilográfico de nossos pacientes, com um aumento da concentração de radioiodo maior em áreas anteriormente frias, conferindo uma captação mais homogênea do radioiodo, semelhante ao bócio difuso tóxico, efeito semelhante ao relatado por Nieuwlaat et al. (2001).

Pacientes com câncer de tireóide que utilizam rhTSH em seu seguimento, apresentam uma elevação importante de TSH, porém sem alterações nos níveis de hormônios tireoidianos, já que os pacientes são tireoidectomizados (BIONDI et al., 2003). Em indivíduos sem doença tireoideana 0,1 mg de rhTSH, elevou os níveis de TSH, T_3 e T_4 significativamente (RAMIREZ et al., 1997). Neste estudo os picos de T_3 de $217 \pm 57 \text{ ng/dl}$ e de T_4 de $11,2 \pm 1,7 \mu\text{g/dl}$, ocorreram no segundo dia e retornaram a valores basais em 1 semana, sem sintomas de tireotoxicose relatados.

Em pacientes com BMN, utilizando 0,03 mg de rhTSH notou-se um aumento de T_3 de 69% em relação ao basal e de T_4 livre de 42% (HUYSMANS et al., 2000). Em nosso estudo, os valores de pico de TSH, T_3 , T_4 e T_4 livre foram mais elevados. Atribuímos isto a maior dose empregada de rhTSH. A redução dos níveis de TSH,

nos dias 10 e 30, para valores subnormais sugere que a elevação dos hormônios tireoidianos foi suficiente forte e duradoura para suprimir a produção de TSH pela hipófise em muitos pacientes, uma vez que os valores de T_4 e T_4 livre ainda estavam elevados ao final de 1 mês. Isto reflete provavelmente o efeito destrutivo da dose terapêutica de ^{131}I em tecido tireoidiano com liberação hormonal. Outro estudo que analisou os níveis de hormônios tireoidianos após a administração de 0,03 mg de rhTSH em pacientes com BMN, também observou que estes níveis permaneciam elevados até 1 semana após a administração da medicação (HUYSMANS et al., 2000). Portanto pacientes com BMN apresentam um efeito do rhTSH mais duradouro sobre a função tireoideana que indivíduos normais.

Silva et al. realizaram um estudo com doses mais elevadas de rhTSH (0,45 mg 1 vez) em relação ao nosso (SILVA et al., 2001). Compararam o uso do ^{131}I isolado com o ^{131}I associado ao rhTSH em 18 pacientes com BMN. Foi observado que o aumento nos níveis de T_3 e T_4 livre ocorreram apenas no grupo que usou o rhTSH, porém não relataram sintomas de tireotoxicose. Tivemos uma incidência de sintomas leves de tireotoxicose em torno de 39%, minimizados pelo fato de que alguns pacientes estavam em uso de β -bloqueadores e que foram bem tolerados. Talvez esteja indicado o uso profilático de rotina de β -bloqueadores para reduzir sintomas tireotóxicos quando não houver contra indicação.

Seis pacientes apresentaram, no início do estudo, níveis supressos de TSH basal ($\text{TSH} < 0,1 \text{ mU/L}$). Este grupo apresentava níveis de hormônios tireoidianos basais mais elevados em relação aos demais pacientes, porém após a administração de rhTSH e ^{131}I não houve diferença significativa entre os grupos com relação a qualquer dos parâmetros testados, sugerindo que pacientes com BMN tóxico não apresentam maiores elevações hormonais após estímulo com rhTSH.

Tivemos um elevado índice de tireoidite actínica dolorosa (33%), maior que os relatos de literatura, que demonstram uma incidência de até 4% dos pacientes com BMN tratados com ^{131}I (WESCHE et al., 2001). Entretanto todos os nossos pacientes fizeram algum grau de tireoidite actínica confirmada pelos elevados níveis

de T_4 e T_4 livre ao final do primeiro mês. Não encontramos correlação entre este achado e o pico de TSH, captação de ^{131}I de 24 horas ou o volume do bócio, parecendo ser um evento que depende mais da sensibilidade individual ao ^{131}I . Estes indivíduos também não apresentaram níveis de hormônios tireoidianos mais elevados que os demais em nenhum dos tempos estudados. Claramente houve uma influência do rhTSH nesta situação e talvez uma única aplicação de rhTSH poderia minimizar este efeito.

As principais consequências da elevação aguda dos níveis de hormônios tireoidianos são relacionadas ao sistema cardiovascular. Estes efeitos estão relacionados ao aumento de consumo de oxigênio pelos miócitos cardíacos e aumento da contratilidade cardíaca refletindo em um aumento da função sistólica e diminuição da função diastólica de VE (OSMAN, GAMMAGE, FRANKLYN, 2002). Para analisar estes efeitos em nossos pacientes, realizamos Doppler ecocardiografia bidimensional basal e no dia de pico de elevação hormonal (dia 3) e não encontramos diferença significativa entre os dois momentos com relação aos parâmetros de função sistólica e diastólica. Portanto, ao menos quando estes pacientes estavam expostos agudamente a maiores concentrações de hormônios tireoidianos, isto não afetou a função cardiovascular, confirmando a segurança do uso do rhTSH nestes pacientes. Como a elevação hormonal persistiu até o primeiro mês após tratamento, seria interessante a realização do Doppler ecocardiografia ao final deste período.

Não esperávamos mudança nos parâmetros da ecocardiografia relacionados a massa de VE, já que isto é relatado em estados de hipertireoidismo crônico (OSMAN, GAMMAGE, FRANKLYN, 2002; BIONDI et al., 2000). O hipertireoidismo pode também, de forma aguda e crônica, alterar a dinâmica cardíaca aumentando a incidência de batimentos pré atriais detectada pelo Holter de 24 horas (OSMAN, GAMMAGE, FRANKLYN, 2002; BIONDI et al., 2000; SGARBI et al., 2003), um parâmetro que não foi avaliado neste estudo.

Fazio et al. confirmaram o efeito benéfico dos β -bloqueadores em pacientes com alteração cardiovasculares decorrentes do hipertireoidismo, principalmente sobre hipertrofia de VE e função diastólica (FAZIO et al., 1995) Em nosso estudo 7 pacientes estavam em uso de β -bloqueador quando da realização da ecocardiografia e mesmo separando este grupo dos demais não evidenciamos diferença significativa nos parâmetros testados antes e após o rhTSH.

Sgarbi et al. demonstraram que o tratamento de pacientes com hipertireoidismo subclínico crônico com drogas antitireoideanas pode melhorar os parâmetros de massa de VE e função diastólica, sugerindo que estas alterações podem ser revertidas com o retorno ao estado de eutireoidismo (SGARBI et al., 2003). Em nosso estudo, a elevação hormonal é transitória, portanto com pouca probabilidade de repercussão crônica sobre o sistema cardiovascular.

Silva et al. utilizaram em seu estudo, doses mais elevadas de rhTSH (0,45 mg) e de ^{131}I que variou de 50 a 150 mci (SILVA et al., 2001). Claramente o grupo que usou o rhTSH teve uma maior redução volumétrica do bócio em 1 ano de seguimento e também maior prevalência de hipotireoidismo, confirmando maior eficácia desta associação do que o uso do ^{131}I isolado. Huysmans et al. já haviam demonstrado que doses elevadas de ^{131}I têm efetividade no tratamento de pacientes com bócios volumosos com redução de 40% do volume em 1 ano de seguimento (HUYSMANS et al., 1997), porém baixas doses têm resultados bem mais modestos com média de 24,5% de redução de volume com 14 meses de seguimento, neste caso com a utilização de doses fixas de 30 mci de ^{131}I sem o uso do rhTSH em pacientes com BMN (ZELMANOVITZ F., ZELMANOVITZ T., ZELMANOVITZ W., 2000). Por isto optamos por usar doses ambulatoriais de ^{131}I (até 30 mci), já que o uso do rhTSH como adjuvante neste tratamento só teria vantagens se pudessemos utilizar doses menores de ^{131}I evitando assim a internação e diminuindo a radiação.

Nossos pacientes continuam sendo monitorizados para avaliação de redução volumétrica do bócio em 6 meses, 1 e 2 anos e também com relação a efeitos tardios sobre a função tireoideana, dados estes ainda não analisados.

CONCLUSÕES

Após a administração de 2 aplicações de rhTSH em dias consecutivos, seguidas da administração de 30 mCi de ^{131}I em 18 pacientes com BMN concluímos que:

- 1- A captação tireoideana de ^{131}I aumentou em média 7,4 vezes nestes pacientes.
- 2- Ocorreu uma elevação significativa de TSH, T_3 , T_4 , T_4 livre e Tg com um pico no dia 3. Após 30 dias os níveis de T_4 e T_4 livre ainda permaneciam elevados, sendo responsáveis pelos valores subnormais de TSH neste momento. Não houve alteração significativa nos níveis de AATG, ATPO e TRAb.
- 3- O tratamento foi bem tolerado com efeitos colaterais leves em alguns pacientes. 39% dos pacientes referiram sintomas brandos de tireotoxicose que foram adequadamente tratados com β -bloqueadores. Tireoidite actínica ocorreu em 33% dos casos e foi resolvida com o uso de AINH. Não houve alteração dos parâmetros cardiovasculares, analisados por Doppler ecocardiografia bidimensional, na fase aguda de elevação hormonal.

REFERÊNCIAS

- AL-SULIMAN, N. N. et al. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. **Eur J Surg**, v.163, p.13-20, 1997.
- BERGHOUT, A. et al. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. **Lancet**, v.336, p.193-197, 1990.
- BERGHOUT, A. et al. The long-term outcome of thyroidectomy for sporadic non-toxic goitre. **Clin Endocrinol**, v.31, p.193-199, 1989.
- BIONDI, B. et al. Cardiovascular safety of acute recombinant thyrotropin administration to patients monitored for differentiated thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, p.211-214, 2003.
- BIONDI, B. et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, p.4701-4705, 2000.
- BONNEMA, S. J. Does radioiodine therapy have an equal effect on substernal and cervical goiter volumes? Evaluation by magnetic resonance imaging. **Thyroid**, v.12, p.313-317, 2002.
- BONNEMA, S. J. et al. The feasibility of high dose iodine 131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect of thyroid function and size and pulmonary function. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.3636-3641, 1999.
- BOWN, P. et al. Potential epidemic of Creutzfeldt Jacob disease from human growth hormone therapy. **N Engl J Med**, v.313, p.728-731, 1985.
- DRVOTA, V. et al. Evidence for the presence of functional thyrotropin receptor in cardiac muscle. **Biochem Biophys Res Commun (abstract)**, v.211, p.426-431, 1995.
- DUICK, D. S.; BASKIN, H. J. Utility of recombinant human thyrotropin for augmentation of radioiodine uptake and treatment of nontoxic and toxic multinodular goiters. **Endocr Pract**, v.9, p.204-209, 2003.
- FAZIO, S. et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of β -Blockade. **J Clin Endocrinol Metab**, v.80, p.2222-2226, 1995.
- FELDMAN, T. et al. Myocardial mechanics in hyperthyroidism: importance of left ventricular loading conditions, heart rate and contractile state. **J Am Coll Cardiol**, v.7, p.967-974, 1986.
- HALL, P. et al. Cancer mortality after iodine 131 therapy for hyperthyroidism. **Int J Cancer**, v.50, p.886-890, 1992.
- HAUGEN, B.R. et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for detection of thyroid remnant or cancer. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.3877-3885, 1999.

HEGEDÜS, L. et al. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular nontoxic goiter. **Br Med J**, v.297, p.661-662, 1988.

HEGEDÜS, L.; NYGAARD, B.; HANSEN, J. M. Is routine thyroxine treatment to hinder postoperative recurrence of nontoxic goiter justified? **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.756-760, 1999.

HENNEMAN, G. Multinodular goiter. In: DEGROOT, L. J.; LARSEN, P. R.; HENNEMAN, G. (Ed.). **The thyroid and its diseases**. Disponível em: <http://www.thyroidmanager.org/>. Acesso em : outubro de 2002, cap. 17.

HERMUS, A. R.; HUYSMANS, D. A. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. In: BRAVERMAN, L. E.; UTIGER, R. D. (Ed.). **The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 861-865.

HUYSMANS, D. A. et al. Administration of single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodide uptake in nontoxic nodular goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, p.3592-3597, 2000.

HUYSMANS, D. A. K. C. et al. Large, compressive goiters treated with radioiodine. **Ann intern Med**, v.12, p.757-762, 1994.

HUYSMANS, D. et al. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy used for large multinodular goiters. **J Nucl Med**, v.37, p.2072-2079, 1996.

HUYSMANS, D. et al. Radioiodine for nontoxic multinodular goiter. **Thyroid**, v.7, p.235-239, 1997.

KAY, T. W. H. et al. Treatment of non-toxic multinodular goiter with radioactive iodine. **Am J Med**, v.84, p.19-22, 1988.

KOGAI, T. et al. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. **Endocrinology**, v.138, p.2227-2232, 1997.

KOH, K. B.; CHANG, K. W. Carcinoma in multinodular goiter. **Brit J Surg**, v.79, p.266, 1992.

LAW, A. et al. In vivo studies of human thyrotropin preparation. **J Endocrinol**, v.110, p.375-378, 1986.

LAWRENCE, J. E. et al. The effect of recombinant human TSH on the thyroid ¹²³I uptake in iodine treated normal subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.437-440, 2001.

LE MOLI, L. et al. Determinants of long term outcome of radioiodine therapy of sporadic nontoxic goitre. **Clin Endocrinol**, v.50, p.783-789, 1999.

NIEUWLAAT, W. A. et al. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiters. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.5330-5336, 2001.

NYGAARD, B. et al. ¹³¹I treatment of non-toxic goitre. **Eur J Endocrinol**, v.134, p.15-20, 1996.

- NYGAARD, B. et al. Radioiodine treatment of multinodular goitre. **Brit Med J**, v.307, p.828-832, 1993.
- NYGAARD, B. et al. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by ^{131}I therapy. **Thyroid**, v.9, p.477-481, 1999.
- NYGAARD, B.; FABER, J.; HEGEDÜS, L. Acute changes in thyroid volume and function following ^{131}I therapy of multinodular goitre. **Clin Endocrinol**, v.41, p.715-718, 1994.
- OSMAN, F.; GAMMAGE, M. D.; FRANKLYN, J. A. Hyperthyroidism and cardiovascular morbidity and mortality. **Thyroid**, v.12, p.483-487, 2002.
- PACINI, F. et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in postsurgical follow-up of differential thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.5686-5690, 2001.
- PAPINI, E. et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p.1941-1946, 2002.
- PELIZZO, M. R. et al. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. **Tumori**, v.76, p.255, 1990.
- RAMIREZ, L. et al. Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, p.2836-2839, 1997.
- ROBBINS, R. J. et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants with recombinant human thyrotropin. **Thyroid**, v.11, p.865-869, 2001.
- RÖJDMARK, J.; JÄRHULT, J. High long term recurrence rate after subtotal thyroidectomy for nodular goiter. **Eur J Surg**, v.161, p.725-727, 1995.
- RON, E. et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. **JAMA**, v.280, p.347-355, 1998.
- SGARBI, J. A. et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, p.1672-1677, 2003.
- SILVA, M. et al. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodine uptake in nontoxic nodular goiter. **Proc of the 73rd Annual Meeting of the American Thyroid Association**, Washington DC p 331, 2001.
- SUGENOYA, A. et al. Adenomatous goitre: therapeutic strategy, postoperative outcome and study of epidermal growth factor receptor, **Brit J Surg**, v.79, p.404, 1992.
- TAN, C. H.; GHARIB, H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. **Ann Intern Med**, v.126, p.226-231, 1997.
- TORRES, M. S. T. et al. Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.1660-1664, 2001.

UNGER, J. et al. Thyroglobulin and thyroid hormone release after intravenous administration of bovine thyrotropin in man. **J Clin Endocrinol Metab**, v.51, p.590-594, 1980.

UZZAN, B. et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, p.4278-4289, 1996.

WESCHE, M. F. et al. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in treatment of sporadic nontoxic goiter. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.998-1005, 2001.

WESCHE, M. F. et al. Reduction in goiter size by ^{131}I therapy in patients with non-toxic multinodular goiter. **Eur J Endocrinol**, v.131, p.86-87, 1995.

ZELMANOVITZ, F.; ZELMANOVITZ, T.; ZELMANOVITZ, W. Radioactive iodine ^{131}I treatment of nontoxic multinodular goiter with ambulatory doses. **Endocrine Journal**, v.47, suppl.2000, p.144. Proc of the 12th International Thyroid Congress, Kyoto 2000.

ANEXOS

ANEXO 1 - VALORES INDIVIDUAIS DE TSH (mU/L)

| PACIENTE | TSH | | | | | |
|----------|-------|------|------|-------|-------|-------|
| | 0h | 24h | 48h | 96h | 10d | 1m |
| 1 | 0,671 | 14,1 | 16,3 | 1,45 | 0,032 | 0,01 |
| 2 | 2,3 | 14,8 | 20,4 | 0,109 | 3,95 | 1,44 |
| 3 | 1,51 | 9,68 | 17 | 4,02 | 0,067 | 0,014 |
| 4 | 0,002 | 15,8 | 17,2 | 2,9 | 0,026 | 0,002 |
| 5 | 0,098 | 24,7 | 24,5 | 9,18 | 0,057 | 0,002 |
| 6 | 1,27 | 12,3 | 17,7 | 0,903 | 0,535 | 0,494 |
| 7 | 0,009 | 12 | 9,21 | 0,486 | 0,027 | 0,074 |
| 8 | 1,1 | 14,5 | 15,6 | 2,05 | 0,034 | 0,002 |
| 9 | 1,2 | 20,5 | 22,9 | 2,52 | 0,053 | 0,002 |
| 10 | 0,76 | 14,5 | 22,2 | 1,83 | 0,029 | 0,006 |
| 11 | 0,15 | 22,8 | 17,5 | 1,99 | 0,023 | 0,002 |
| 12 | 0,4 | 16,7 | 23,2 | 3,33 | 0,073 | 0,093 |
| 13 | 1,36 | 16,3 | 23,8 | 2,64 | 0,05 | 0,008 |
| 14 | 0,002 | 13,2 | 14,7 | 1,17 | 0,013 | 0,002 |
| 15 | 1,63 | 22,8 | 31,1 | 4,04 | 0,077 | 0,007 |
| 16 | 0,06 | 14,5 | 21,2 | 2,4 | 0,031 | 0,002 |
| 17 | 0,002 | 8,14 | 11,1 | 0,67 | 0,005 | 0,002 |
| 18 | 1,2 | 9,3 | 14,5 | 1,16 | 0,019 | 0,003 |

ANEXO 2 - VALORES INDIVIDUAIS DE T₄ LIVRE (ng/dl)

| PACIENTE | T ₄ LIVRE | | | | | |
|----------|----------------------|-----|-----|-----|------|------|
| | 0h | 24h | 48h | 96h | 10d | 1m |
| 1 | 0,95 | 1,4 | 2,1 | 2 | 1,1 | 1,6 |
| 2 | 1 | 1,4 | 2,3 | 1,8 | 2 | 1,2 |
| 3 | 1 | 1,2 | 1,6 | 1,2 | 0,8 | 0,91 |
| 4 | 1,2 | 1,9 | 2,8 | 2,9 | 2,1 | 2 |
| 5 | 1,1 | 2,2 | 4 | 3,3 | 2,6 | 2,7 |
| 6 | 1,2 | 2 | 2,8 | 1,5 | 2,1 | 1,1 |
| 7 | 1,2 | | 1,2 | 1,3 | 0,91 | 0,77 |
| 8 | 1,13 | 1,8 | 2,4 | 2,4 | 3,5 | 2,1 |
| 9 | 1,4 | 2,5 | 5,1 | 5,1 | 4 | 1,8 |
| 10 | 1,4 | 2,8 | 5,2 | 4,9 | 2,7 | 2,5 |
| 11 | 1,4 | 2,1 | 3,7 | 3,8 | 2,9 | 2,4 |
| 12 | 1,3 | 1,8 | 2,5 | 2,5 | 2 | 1,3 |
| 13 | 1,3 | 2,3 | 3,8 | 4,6 | 4 | 2 |
| 14 | 1,7 | 2 | 2,3 | 3 | 2,6 | 2,1 |
| 15 | 1,3 | 2,1 | 4,1 | 5 | 3,9 | 2 |
| 16 | 1,4 | 2,1 | 3,9 | 3,7 | 2,8 | 2,4 |
| 17 | 1,6 | 2,2 | 2,9 | 3 | 2,1 | 2 |
| 18 | 1,1 | 2,3 | 4,2 | 4,1 | 2,7 | 3 |

ANEXO 3 - VALORES INDIVIDUAIS DE T₄ (µg/dl)

| PACIENTE | T ₄ | | | | | |
|----------|----------------|------|------|------|------|------|
| | 0h | 24h | 48h | 96h | 10d | 1m |
| 1 | 7,7 | 10,4 | 13,4 | 12,4 | 6,9 | 13,5 |
| 2 | 7,4 | 10,2 | 12,2 | 10,4 | 11,9 | 9,8 |
| 3 | 6,9 | 8,5 | 13,5 | 12,2 | 11,4 | 9,7 |
| 4 | 8,4 | 11,4 | 16 | 16,6 | 13,8 | 18 |
| 5 | | 17,7 | 23,2 | | 20,4 | 26,6 |
| 6 | 9,3 | 12,4 | 18,1 | 17,2 | 14,7 | 9,9 |
| 7 | 9,1 | | 9,3 | 9,3 | 8,7 | 6,6 |
| 8 | 7,7 | 10,6 | 12,9 | 12,3 | 11 | 13,4 |
| 9 | 8 | 14,9 | 23,6 | 22,4 | 20,8 | 13,5 |
| 10 | 10,7 | 17,3 | 23,9 | 23,2 | 17 | 18,3 |
| 11 | 9,9 | 13,2 | 19,2 | 19,6 | 15,7 | 19,7 |
| 12 | 8,8 | 9,9 | 15,2 | 15,3 | 11,8 | 10,6 |
| 13 | 9,4 | 12,2 | 18,2 | 18,9 | 17,4 | 12,7 |
| 14 | 12,6 | 12,2 | 14,2 | 14,4 | 14,7 | 15,3 |
| 15 | 8,8 | 13,2 | 14,8 | 18,6 | 17 | 12 |
| 16 | 10,7 | 14,5 | 19,8 | 17,7 | 14,1 | 17,3 |
| 17 | 11,3 | 14 | 17,5 | 18,1 | 12,2 | 12,4 |
| 18 | 7,5 | 12,7 | 16,1 | 16,6 | 13,3 | 15,5 |

ANEXO 4 - VALORES INDIVIDUAIS DE T₃ (ng/dl)

| PACIENTE | T ₃ | | | | | |
|----------|----------------|------|-----|-------|------|-----|
| | 0h | 24h | 48h | 96h | 10d | 1m |
| 1 | 87 | 162 | 242 | 158 | 84,6 | 141 |
| 2 | 85,7 | 144 | 215 | 102 | 161 | 122 |
| 3 | 76,9 | 88,7 | 147 | 117 | 104 | 108 |
| 4 | 83 | 174 | 286 | 190,4 | 161 | 204 |
| 5 | 145 | 268 | 319 | 600 | 152 | 203 |
| 6 | 107 | 177 | 266 | 155 | 156 | 125 |
| 7 | 118 | 165 | 141 | 116 | 111 | 111 |
| 8 | 89,2 | 215 | 278 | 152 | 119 | 157 |
| 9 | 93,4 | 251 | 450 | 271 | 264 | 133 |
| 10 | 139 | 289 | 524 | 336 | 177 | 156 |
| 11 | 118 | 180 | 330 | 279 | 218 | 227 |
| 12 | 90,2 | 180 | 336 | 173 | 113 | 112 |
| 13 | 93,6 | 232 | 440 | 254 | 153 | 109 |
| 14 | 167 | 211 | 298 | 293 | 182 | 202 |
| 15 | 118 | 263 | 600 | 425 | 273 | 144 |
| 16 | 134 | 222 | 405 | 278 | 228 | 220 |
| 17 | 212 | 309 | 434 | 340 | 226 | 186 |
| 18 | 93,6 | 169 | 268 | 243 | 235 | 192 |

ANEXO 5 - VALORES INDIVIDUAIS DE Tg (ng/dl)

| PACIENTE | Tg | | | | | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 0h | 24h | 48h | 96h | 10d | 1m |
| 1 | 125,3 | 481,5 | 1523 | 1688 | 1684 | 491,4 |
| 2 | 1150 | 1292 | 1283 | 1785 | 1216 | 1654 |
| 3 | 359,7 | 154,8 | 647,5 | 852,9 | 449,7 | 459 |
| 4 | 265,8 | 393,4 | 1058 | 2161 | 1860 | 283,1 |
| 5 | 40,52 | 165,7 | 557,2 | | 236,8 | 56,33 |
| 6 | 939 | 1094 | | | 1192 | 750,5 |
| 7 | 1067 | | 1207 | | 2433 | 496,1 |
| 8 | 102,3 | 167,6 | 294,4 | 795,5 | 259 | 444,9 |
| 9 | 0,34 | 764,9 | 3285 | 3091 | 0,4 | 0,7 |
| 10 | 78,5 | 137,9 | 466 | 2709 | 1623 | 302,8 |
| 11 | 17,3 | 39,1 | 146,4 | 371,2 | 103,8 | 301 |
| 12 | 67,7 | 123,2 | 333,8 | 936 | 400,6 | 547,5 |
| 13 | 268,3 | 386,4 | 953,4 | 5736 | 1512 | 743,4 |
| 14 | 90 | 211,8 | 476,2 | 684 | 270,9 | 352,4 |
| 15 | 87,6 | 205,6 | 596,2 | 864 | 220 | 83,82 |
| 16 | 24,4 | 218 | 1750 | 2372 | 46,82 | 199,7 |
| 17 | 250,2 | 267,1 | 451,1 | 1188 | 785 | 777,4 |
| 18 | 121,8 | 70,2 | 401,2 | 2344 | 91,66 | 661,3 |

ANEXO 6 - VALORES INDIVIDUAIS DE AATG, ATPO E TRAb (ul/ml)

| PACIENTE | AATG | | ATPO | | TRAb | |
|----------|------|------|------|------|------|-----|
| | 0h | 1m | 0h | 1m | 0h | 1m |
| 1 | 20 | 20 | 21,3 | 68,9 | 3,8 | 6,9 |
| 2 | 20 | 20 | 17,1 | 72,3 | 4,4 | 9,2 |
| 3 | 20 | 20 | 29,6 | 56,5 | 8,1 | 5,3 |
| 4 | 20 | 20 | 49,8 | 77,6 | 3,9 | 6,4 |
| 5 | 20 | 20 | 133 | 56,6 | 3,3 | 8,3 |
| 6 | 20 | 20 | 11 | 56,5 | 7,5 | 5,7 |
| 7 | 20 | 20 | 30,5 | 68,4 | 5,5 | 4,5 |
| 8 | 20 | 20 | 156 | 55,4 | 3,6 | 2 |
| 9 | 263 | 1389 | 119 | 550 | 4,1 | 5,8 |
| 10 | 69,9 | 239 | 1000 | 1000 | 7,3 | 3,7 |
| 11 | 30,3 | 20 | 16,2 | 15,4 | 4,8 | 5 |
| 12 | 20 | 20 | 24 | 19,4 | 4,3 | 6,4 |
| 13 | 20 | 20 | 18,5 | 19,4 | 1 | 7,1 |
| 14 | 20 | 20 | 10 | 10 | 3 | 7,4 |
| 15 | 203 | 206 | 68 | 144 | 6,2 | 6,3 |
| 16 | 20 | 30,6 | 19,9 | 29,6 | 1 | 6,4 |
| 17 | 20,4 | 20 | 1000 | 1000 | 5,4 | 4,6 |
| 18 | 20 | 21,7 | 10 | 14,2 | 4,1 | 4,3 |